N° d'ordre

1217

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES NATURELLES

PAR

Tatiana ALEXINSKY

Sujet de la Thèse :

Fonction du complexe thalamique Centre Médian_Parafasciculaire et régulation du comportement chez le rat

SOUTENUE LE 21 décembre 1973 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. P. BENOIT — PRÉSIDENT

Mme D. ALBE FESSARD
MM. V. BLOCH
J. FEGER
— EXAMINATEURS

N° d'ordre

1217

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES NATURELLES

PAR

Tatiana ALEXINSKY

Sujet de la Thèse :

Fonction du complexe thalamique Centre Médian_Parafasciculaire et régulation du comportement chez le rat

SOUTENUE LE 21 décembre 1973 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

M. P. BENOIT — PRÉSIDENT

Mme D. ALBE FESSARD
MM. V. BLOCH
J. FEGER
— EXAMINATEURS

UNIV.
LEIDEN.
BIBL.

AVANT - PROPOS

Monsieur le Professeur P. BENOIT a bien voulu me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, je tiens à lui exprimer ici mes remerciements.

Madame le Professeur D. ALBE-FESSARD m'a aidée par ses conseils lorsque je me suis orientée vers la psychophysiologie, elle m'a accordée, ainsi que Monsieur le Professeur A. FESSARD, la chance de travailler à l'Institut Marey, me faisant ainsi bénéficier à la fois de son enseignement et des moyens matériels du laboratoire. Que Madame et Monsieur FESSARD trouvent ici l'expression de ma très sincère et respectueuse reconnaissance.

Je remercie Monsieur le Professeur V. BLOCH et Monsieur le Professeur J. FEGER d'avoir bien voulu consentir à faire partie du Jury. Tous deux m'ont patiemment aidée dans la rédaction de ce mémoire par leurs critiques, conseils et suggestions.

La plus grande partie de ce travail a été réalisée dans le Département de Psychophysiologie du Comportement dirigé par Monsieur le Professeur J. DELACOUR. Sa très grande connaissance de la théorie aussi bien que de la méthodologie en psychophysiologie représentent pour un chercheur débutant un intérêt primordial dont j'ai eu la chance de pouvoir bénéficier. Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

Madame S. LIBOUBAN m'a permis d'avoir mes premiers contacts avec l'électrophysiologie. Elle m'a appris également les techniques d'implantation chronique, mais je voudrais surtout la remercier pour la constance avec laquelle, depuis le début de notre collaboration jusqu'à la fin de cette rédaction, elle m'a prodigué, conseils, suggestions, encouragements.

Que soient remerciés ici tous les chercheurs de l'Institut Marey qui, par leurs travaux et leurs connaissances, m'ont souvent permis de mieux comprendre les problèmes qui se posaient à moi.

De même, je tiens à remercier l'équipe du Professeur BLOCH au sein de laquelle se sont déroulées des discussions qui m'ont été très fructueuses.

.../...

Une partie importante de ce travail a été réalisé grâce à la collaboration de Madame O. HOUCINE qui a contribué aussi bien au travail expérimental qu'à l'exploitation des résultats, qu'elle trouve ici l'expression de mon affectueuse reconnaissance.

Je suis redevable à Madame S. VOUGIER de l'excellent état des animaux, grâce aux soins attentifs qu'elle leur prodigua, aussi bien dans les périodes de préapprentissage qu'après les opérations. Dans tous les problèmes d'installations et d'organisation pratique des expériences, l'aide de Monsieur G. LE FLOCH m'a été très précieuse. La partie électronique qui a permis la réalisation de la programmation des tests a été faite par Monsieur J.C. COSTA. Je les remercie ainsi que Messieurs M. RICHARD et C. BATALIE qui, par leur habileté à résoudre les problèmes mécaniques, m'ont permis de réaliser les enceintes expérimentales.

Je remercie également tout le personnel des différents services techniques et administratifs ayant contribué à la réalisation de ce travail; particulièrement Madame S. LAPLANTE qui, par ses qualités d'histologiste, a permis la réalisation d'une partie fondamentale de ce travail; également, Madame A. MENETREY et Mademoiselle A. LAYAC qui ont réalisé les différentes images illustrant ce travail, et Monsieur J.P. BOUILLOT qui en a effectué la photographie.

TABLE DES MATIERES

pages

AVANT-PROPOS 1

INTRODUCTION 3

CHAPITRE I - METHODES ET TECHNIQUES 13

I - MESURES DU COMPORTEMENT 15

A) Protocole général 15

B) Appareillages et protocoles spécifiques aux différentes mesures 16

1 - Epreuve instrumentale de type définitif locomoteur 16

2 - Epreuve à renforcement alimentaire de type opérant : le DRL 20

3 - Epreuve à renforcement alimentaire de type locomoteur 21

4 - Mesures d'activités 23

5 - Autres mesures et observations 24

II - TECHNIQUE OPERATOIRE 25

A) Lésions des zones thalamiques 25

B) Préparation des rats porteurs d'électrodes à demeure 26

C) Contrôles histologiques 29

CHAPITRE II - ETUDE COMPARATIVE DE L'EFFET DES LESIONS EFFECTUEES DANS LE THALAMUS MEDIAN 33

INTRODUCTION 35

RESULTATS 36

A) Contrôles histologiques 36

B) Observations générales du comportement 37

.../...

C) Effets des lésions sur l'épreuve de Mowrer-Miller 38

a) Conditionnement avec un SC sonore 38

b) Conditionnement avec un SC lumineux 41

c) Influence du stimulus conditionnel 43

d) Effets de coagulations doubles dans le noyau Dorso-médian 45

e) Influence de la taille des lésions sur les déficits post-opératoires 46

f) Influence de la lésion sur la rapidité d'éxécution du mouvement 47

INTERPRETATION

A) Effets des lésions dans le noyau Dorso-médian 49

B) Effets des lésions dans le noyau Prétectal 50

C) Effets des lésions du complexe Centre-Médian Parafasciculaire 51

CHAPITRE III - IMPORTANCE DE L'ETENDUE ET DE LA LOCALISATION DE LA LESION DU COMPLEXE CM-Pf DANS L'EXPRESSION DU DEFICIT MESURE PAR L'EPREUVE DE MOWRER-MILLER 55

INTRODUCTION 57

RESULTATS 58

1°) Relation entre R et la taille de la lésion dans la région du CM-Pf 58

2°) Relation entre R et la localisation de la lésion 58

RELATION ENTRE L'EXTENSION DES LESIONS ET LE DEFICIT EN TENANT COMPTE DES FACTEURS, PERFORMANCES PREOPERATOIRES ET ACTIVITE SPONTANEE 65

1) Classification 65

2) Relation entre taille de la lésion et déficit 66

.../...

pages

3) Relation entre localisation de la lésion et déficit 71

INTERPRETATION 73

CHAPITRE IV - IMPORTANCE DE FACTEURS INDIVIDUELS PREOPERATOIRES DANS LA VARIABILITE DES PERFORMANCES MESUREES PAR LE TEST DE MOWRER-MILLER 75

INTRODUCTION 77

1°) Influence du niveau de performance préopératoire sur les performances après lésion 78

2°) Relation entre les performances au test et les mesures d'activité spontanée 83

3°) Relation entre l'activité dans le labyrinthe et les performances postopératoires dans le test de conditionnement 85

DISCUSSION 87

CHAPITRE V - REEXAMEN CRITIQUE DU ROLE SPECIFIQUE DU COMPLEXE CM-Pf DANS LE CONDITIONNEMENT DE TYPE DEFENSIF 91

INTRODUCTION 93

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX ET RESULTATS 94

A) Epreuve DRL 94

B) Epreuve Runway 98

1°) Influence de la lésion sur les performances 98

2°) Influence de la lésion sur la motivation alimentaire 100

C) Activité spontanée 102

INTERPRETATION 105

.../...

pages

CHAPITRE VI - RELATIONS ENTRE LE COMPLEXE CM-Pf ET L'ACTIVITE ELECTRO-CORTICOGRAPHIQUE 108

INTRODUCTION

Analyse de la perturbation comportementale entraînée par la lésion du complexe CM-Pf 109

EFFETS DES LESIONS DU COMPLEXE CM-Pf SUR L'ACTIVITE ELECTROCROTICOGRAPHIQUE DE RATS EN PREPARATION CHRONIQUE 111

A) Critères de détermination des différents stades 112

B) Résultats portant sur la période pré-opératoire 114

1°) Durée moyenne des phases de sommeil pour l'ensemble des rats 114

2°) Répartition des phases dans le nycthémère 115

3°) Caractéristiques macrophysiologiques des activités des noyaux Centre-Médian et Globus Pallidus pendant les différents stades 118

C) Effets de la lésion du complexe CM-Pf 119

1°) Effets immédiats de la coagulation 120

2°) Effets à long terme sur les différents stades de vigilance 120

3°) Effet de la distribution des phases dans le nycthémère 121

4°) Effets sur la morphologie des tracés corticaux et pallidaux 123

DISCUSSION

A) Le cycle nycthémèral I23

B) Les diverses phases du sommeil et le tracé électroencéphalographique I24

DISCUSSION GENERALE 127

RESUME 147

BIBLIOGRAPHIE I

I N T R O D U C T I O N

Une introduction est souvent une conclusion sous sa forme interrogative. Sont, en effet, posées dans l'introduction, les questions qui ont reçu réponse durant les années d'expérimentation nécessaire à un travail de recherche. Il nous a été difficile de suivre ici cette démarche, car bien souvent les questions du début ont été remplacées par d'autres ; ces dernières ont surgi au cours des tentatives faites pour répondre aux questions initiales et l'ensemble de ces interrogations l'emporte de loin sur les réponses catégoriques.

Notre travail est donc autant une contribution à une analyse de l'expérimentation en psychophysiologie qu'une tentative d'explication de la fonction d'une région cérébrale très complexe dans le mécanisme de l'apprentissage.

Nous nous sommes constamment heurtés à la difficulté de perturber de façon rigoureusement reproductible un comportement à l'aide de destructions pratiquées selon une technique physiologique et avec les modifications que celle-ci peut entraîner.

Il n'est pas aisé, et nous verrons ici les limites du travail, de faire coïncider la méthodologie comportementale avec les impératifs de l'expérimentation physiologique. Du point de vue psychologique, il est possible d'aborder un problème en faisant une analyse factorielle à partir de concepts réductibles en autant de sous-ensembles que l'expérimentateur le désire. A l'inverse, l'intervention pratiquée sur un organisme sain et entier

produit une réaction physiologique dont il est impossible de maîtriser tous les aspects car ils sont intrinsèques et non programmés dans l'expérience, c'est-à-dire qu'ils ont une chaîne de causalité propre.

Il est important de souligner ici à quel point les circonstances dans lesquelles sont pratiquées les expérimentations sont éloignées de celles que trouve le sujet animal dans son milieu naturel. Notre sujet, le rat de laboratoire, en l'occurence, présente une activité intégrée du point de vue physiologique et comportementale. Etudions-nous une fonction normale ou bien une capacité d'adaptation fonctionnelle aux multiples agressions d'un environnement artificiel ?

Deux méthodologies opposées peuvent s'imposer progressivement au chercheur :

- la première consiste à admettre que l'observation minutieuse du comportement d'une grande quantité d'animaux dans des expériences similaires va révéler des différences que l'on pourra corréler avec les variables expérimentalement contrôlées et celles qui sont intrinsèques. Il s'agit donc de décrire numériquement la plus grande quantité possible d'indices comportementaux et physiologiques et d'analyser leurs degrés de rapport. C'est dire que la partie statistique soutendant cette description est fondamentale.
Dans un tel système la réalité est décrite sans doute d'assez près mais un mécanisme fonctionnel peut passer inaperçu. Par ailleurs, la marge d'intervention de l'expérimentateur sur le sujet est très faible, cependant le choix qu'il fait des indices mesurés et corrélés détermine en grande partie les résultats.
- dans une méthode diamétralement opposée, la recherche consiste à tester un modèle. Un plan d'expérience est projeté mettant spécifiquement en évidence certainsdes éléments ou relations fonctionnelles que l'on suppose être mises en jeu. Cependant, la démonstration de l'existence possible d'un mécanisme particulier dans certaines conditions n'est pas toujours généralisable et n'exclut pas la présence d'autres systèmes d'organisation qui concourent avec une importance plus ou moins grande au résultat final.

Au cours de notre travail nous avons adopté successivement ces deux points de vue. D'abord nous avons essayé d'observer les différentes variables comportementales sur lesquelles la lésion pouvait agir, notre effort

a surtout porté sur la distinction entre les effets directs et ceux qui étaient dépendant eux-mêmes de la variation d'un autre facteur. Les quelques hypothèses que nous avons pu ainsi formuler ont été soumises à des vérifications selon des schémas expérimentaux systématiques et simplifiés.

Nos recherches s'inscrivent dans un ensemble portant sur l'effet de lésions du thalamus médian dans la rétention d'un conditionnement instrumental chez le rat.

Un bref rappel de l'organisation interne du thalamus, permettra d'expliquer l'intérêt que nous avons porté au complexe centre-médian - parafasciculaire dans l'étude du conditionnement. Le thalamus est constitué par la juxtaposition de très nombreux noyaux que l'on a essayé de classer selon les afférences qu'ils reçoivent et leurs projections corticales.
On distingue tout d'abord le système spécifique dont les projections corticales sont précises mais que l'on a subdivisé en trois groupes en fonction des afférences qui y aboutissent :
a) un ensemble est constitué par les noyaux relais des voies primaires sensorielles (noyau ventro-postero-latéral, noyau ventro-postéro-médian, corps genouillé latéral et corps genouillé médian) la projection sur le cortex se fait de façon stricte (topique) avec des modalités (latence de la réponse, durée) stables ; les potentiels ainsi évoqués résistent à une fréquence de stimulation élevée.
b) on réunit souvent sous le terme de relais spécifiques non sensoriels des noyaux tels que le ventral latéral, le ventral antérieur, les noyaux antérieurs ; ces noyaux ne reçoivent pas des afférences sensorielles primaires mais des messages déjà traités à d'autres niveaux (hippocampe, corps mamillaires, cervelet, régions pallidales, septales et amygdaliennes). Ils envoient des projections circonscrites au niveau du cortex mais les réponses évoquées à partir de leur stimulation sont moins stables et ont des latences supérieures aux précédentes.
c) il existe également des noyaux d'association sensorielle relayant des afférences visuelles auditives et somesthésiques dont les projections ne se font pas sur les aires primaires, ils constituent l'ensemble du groupe postérieur (latéral ou médian) et le pulvinar.

L'ensemble des autres noyaux fait partie du système thalamique diffus (STD) ou non spécifique, avec pour principale caractéristique une projection diffuse au niveau du cortex, des latences importantes pour évoquer les réponses corticales et une faible résistance à la stimulation répétitive.

La répartition anatomique de ces noyaux est assez complexe puisque nous trouvons des noyaux ayant ces caractéristiques dans la partie centrale bordant les ventricules, plus latéralement dans la lame médullaire interne et se prolongeant vers l'avant dans la lame médullaire externe (n. réticularis thalami) (voir discussion in ALBE-FESSARD et BESSON 1973).

Des expériences anciennes ont prouvé qu'un animal privé de cortex pouvait acquérir certains types de conditionnements. Parmi les structures sous corticales, le thalamus présente des caractéristiques qui en font un système capable d'assurer, une partie au moins, des fonctions nécessaires à l'établissement et au maintien d'une réponse conditionnée.

Au cours de la phylogénèse on observe en effet l'accroissement parallèle de l'importance des novaux médians et latéraux du thalamus et des lobes temporaux-pariétaux et frontaux. Ceci témoigne de la participation thalamique à des fonctions hautement intégratrices du cerveau.
D'importantes connexions avec les noyaux de base, le cervelet et le cortex moteur, indiquent le rôle des circuits thalamiques aussi bien dans les fonctions motrices que sensorielles ; les relations avec le nerf vague et l'hypothalamus permettent d'intégrer les fonctions viscérales et autonomes.

Par ailleurs des expériences de stimulation des noyaux du thalamus diffus (STD) ont apporté des résultats très intéressants aussi bien sur le plan électrophysiologique que comportemental.

En 1942, DEMPSEY et MORISON démontrent que ces régions sont capables de contrôler l'activité électrique spontanée de larges zones corticales des deux hémisphères : leur stimulation entraîne le ralentissement et la synchronisation des ondes à grande fréquence, caractéristiques de l'activité au niveau cortical. Ce passage vers une activité électrique de plus faible fréquence a souvent fait l'objet de rapprochement avec des phénomènes d' "inhibition".

Quelques années plus tard, alors que MORUZZI et MAGOUN (1949) indiquent l'importance des systèmes sous-corticaux de type réticulaire dans la régulation du niveau de vigilance, HUNTER et JASPER (1949) font une découverte importante. Ils montrent que la stimulation des zones étudiées par DEMPSEY et MORISON peut produire également des effets généralisés sur le comportement du chat libre non anesthésié : perte de capacité de donner une réponse

et surtout arrêt immédiat de celle-ci alors qu'elle est déjà organisée et en cours d'exécution ("arrest reaction") .

En 1956, BLOCH et HEBB retrouvent, pour le rat, des résultats semblables en employant des stimulations très faibles permettant d'éviter tout phénomène moteur parasite. Ils nomment ce comportement l' "enrayement". Celui-ci semble intervenir dans les processus d'intégration de la réponse conditionnée puisque la durée d' "enrayement" dépend étroitement de la position temporelle du stimulus inconditionnel (SI). Il faut noter cependant que les effets observés à la suite de telles stimulations sont fonction des fréquences utilisées. HESS obtient le sommeil avec des fréquences peu élevées (4-6 c/s) et au contraire une activation lors de la stimulation à fréquence plus élevée (12-15 c/s).

Pour les réponses d'évitement, il semble que, suivant les régions du STD où se font les stimulations, les résultats soient divergent : on obtient soit l'inhibition soit la facilitation (BLOCH 1956, CARDO 1967, GRASTYAN 1967).

La fonction activatrice du STD serait différente de celle de la formation réticulée mésencéphalique (FRM).

Selon FESSARD et GASTAUT 1957, un tel mécanisme permettrait de réaliser au niveau sous-cortical, l'analogue du mécanisme cortical mis en évidence par MORREL et JASPER en 1956, et selon lequel la réalisation d'une réponse conditionnée électroencephalographique comporte une désynchronisation qui est d'abord généralisée à l'ensemble du cortex puis localisée à l'aire du SI. La réponse conditionnée nécessiterait donc la substitution d'un éveil spécifique localisé sous la dépendance du STD, à un éveil très peu spécifique réalisé grâce à la participation de la FRM.

Le système thalamique diffus pourrait donc participer à l'élaboration ou à la conservation des comportements conditionnés par deux mécanismes au moins :

1 - En tant qu'antagoniste de la FRM, le STD permet une régulation du niveau de vigilance global, or les études de SPENCE (1958), DUFFY (1957) et STENNETT (1957), ont bien mis en évidence l'importance d'un optimum de vigilance nécessaire à la réalisation de divers apprentissages.

2 - par son système activateur spécifique, il expliquerait la formation d'une réponse conditionnée d'après un schéma pavlovien (FESSARD et GASTAUT, 1957).

C'est pourquoi nous avons pensé aborder le problème de la genèse et du maintien de la réponse conditionnée en étudiant l'effet des lésions de ces structures thalamiques diffuses sur le comportement.

Cependant la taille réduite et (ou) la forme et la disposition des noyaux non spécifiques du thalamus formant les groupes de la ligne médiane, des noyaux intralaminaires et du noyau réticulaire, rendent très difficile une destruction spécifique d'une de ces entités. C'est pourquoi nous nous sommes intéressé à la région médiane du thalamus comprenant le complexe centre-médian - parafasciculaire dont la taille et l'emplacement permettent une approche plus aisée. D'autre part, c'est l'ensemble dont on connait le mieux jusqu'à présent l'anatomie et la physiologie.

De nombreux auteurs ont déjà abordé le problème des relations entre la perturbation de certains comportements et l'existence de lésions thalamiques accidentelles ou expérimentales. Mais les travaux portant plus spécifiquement sur ce sujet chez le rat sont ceux de VANDERWOLFF (1962-63-64), de THOMPSON (1963-64-65), de CARDO (1966-196) et de DELACOUR (1968 a et b, 1969).

Pour THOMPSON qui a pratiqué de nombreuses lésions dans la région médiane du thalamus au cours de tests variés, il y aurait dans cette zone deux systèmes importants pour le maintien de l'apprentissage :
1° - un système non spécifique dont la lésion provoque des perturbations dans tous les tests, et qui comprend la partie antérieure du thalamus médian et en particulier le noyau dorso-médian.
2° - un système mis en jeu de façon spécifique lorsque le stimulus conditionnel est lumineux, cette voie passerait par la région thalamique postérieure, par le noyau prétectal.

VANDERWOLFF s'oriente vers une autre explication mettant davantage l'accent sur le contrôle par cette structure du mouvement volontaire. Cependant les contrôles histologiques des lésions qu'il a produit, montrent des destructions massives du thalamus médian comprenant non seulement le complexe CM-Pf, mais aussi une grande partie du noyau dorso-médian.

Il apparaissait important à la suite de ces travaux de circonscrire de façon plus nette (et à l'aide de tests homogènes) l'étendue de la (ou des) zone dont la destruction provoquait un grand déficit.

Les lésions pratiquées par CARDO et DELACOUR, sont limitées au complexe centre-médian - parafasciculaire et ces auteurs ont surtout mis l'accent sur la spécificité des effets consécutifs aux destructions par rapport au type de test utilisé. CARDO a particulièrement insisté sur l'opposition entre tests défensifs et alimentaires ; la lésion du complexe CM-Pf provoque des déficits dans les tests défensifs et non alimentaires, la situation étant inversée en cas de stimulation électrique de la même région. Les déficits observés auraient pour origine une perturbation de la vigilance.

L'utilisation de nombreux tests différant par une seule caractéristique à chaque fois, permet à DELACOUR (1968) de tracer un tableau assez complet des caractères spécifiques aux épreuves pour lesquelles la lésion du complexe CM-Pf entraîne des déficits :

- seules les réponses apprises sont touchées (pas de modifications de la motricité, de la sensibilité au choc, de l'activité spontanée, de l'émotivité, des sythmes électrocorticographiques).
- la perturbation porte uniquement sur des épreuves instrumentales dites actives.
- les épreuves à renforcement négatif sont spécifiquement perturbées à l'exclusion de celles qui ont un renforcement positif.
- plus l'épreuve est"complexe" plus le déficit est important.

Au cours de nos expériences, nous avons été frappés par le fait que l'ampleur des déficits consécutifs aux lésions était très variable ; non seulement en fonction d'une classe d'épreuve, mais surtout d'un sujet à l'autre à l'intérieur d'une même épreuve.

Nous avons donc voulu examiner les facteurs responsables de l'ampleur du déficit observé. Nous abordons ici l'analyse critique de la méthode des lésions. En effet l'utilisation de cette technique implique classiquement une relation directe et spécifique entre les perturbations comportementales observées et la destruction d'une région cérébrale particulière. La fonction de cette aire est ensuite démontrée par simple différence, de deux façons : soit par la comparaison des performances des animaux ayant subi la lésion avec celles qu'ils présentaient avant toute opération, soit en comparant deux lots d'animaux d'expériences, les uns lésés, les autres non.

Cette façon de procéder présuppose qu'il ne peut s'établir de compensations, nous avons voulu voir s'il en était ainsi et nous avons recherché l'importance relative d'autres facteurs (contrôlables ou non) provenant du protocole expérimental ou de la typologie des animaux, qui viennent s'ajouter ou se soustraire aux effets spécifiques de la lésion.

Ayant tenté d'éliminer ou de diminuer ainsi un bruit de fond masquant les effets de la lésion, nous nous sommes retrouvés néanmoins devant des résultats souvent paradoxaux et contradictoires surtout lorsque nous avons étendu nos recherches à des catégories de comportement autres que le conditionnement d'évitement. Nous avons pu observer que la lésion du complexe CM-Pf entrainait, d'une façon très générale, des modifications d'activité ou de performances se traduisant tantôt par une facilitation, tantôt par un blocage d'activités.

A partir de ce moment il est devenu nécessaire d'effectuer une analyse plus détaillée de la fonction du complexe CM-Pf sur le comportement général du rat. Nous avons ainsi été conduits à nous poser la question de l'organisation interne de l'ensemble CM-Pf et de sa complexité tant du point de vue anatomique qu'électrophysiologique.

En effet, cette structure, selon les auteurs :

- relayerait les afférences non spécifiques en provenance de la moëlle (ALBE-FESSARD et ROUGEUL 1958, ALBE-FESSARD et KRUGER 1962, voir références dans BOWSHER 1966).
- participerait à l'activation ou à l'inhibition corticales (MONNIER 1960, PECCI-SAAVEDRA 1964, SCHLAG 1961, VANDERWOLFF 1966) et au contrôle moteur par ses relations avec le système strié (BUSER 1966, MEHLER 1966).

Pour exposer notre travail, nous avons adopté le plan suivant :

ler chapitre : Exposé des méthodes techniques - Description des tests de conditionnement et autres mesures comportementales utilisées Technique des lésions et contrôle histologique - Techniques d'enregistrement électrophysiologiques sur le rat en préparation aigüe et chronique - Traitements statistiques.

2ème chapitre : Mise en évidence de la participation spécifique du complexe CM-Pf à l'exclusion des régions thalamiques médianes avoisinantes dans la rétention du test de Mowrer-Miller.

3ème chapitre : Variabilité de l'importance du déficit dans le cas de la lésion du complexe CM-Pf . Examen histologique de l'étendue et de la localisation des lésions.

4ème chapitre : Mise en évidence des divers facteurs comportementaux et expérimentaux liés à l'importance du déficit observé.

5ème chapitre : Etude de la sensibilité différentielle d'autres tests instrumentaux à la lésion du complexe CM-Pf.
Effets des lésions du complexe CM-Pf avec d'autres aspects du comportement - Rapports avec l'activité générale.

6ème chapitre : Effets de la lésion sur l'activité électrocorticographique sur la durée et la répartition des différents stades de vigilance.

Discussion générale: Essai d'interprétation de l'ensemble des résultats - Discussion de l'hétérogénéité fonctionnelle du complexe CM-Pf, qui apparait aussi bien dans l'analyse anatomique, électrophysiologique que comportementale.

C H A P I T R E I

METHODES ET TECHNIQUES

I° - MESURES DU COMPORTEMENT

A) Protocole général :

Au cours de 25 expériences, nous avons utilisé 612 rats blancs mâles de souche Wistar provenant du centre d'élevage du CNRS. Ces rats arrivant à l'âge de 6 semaines au laboratoire étaient pesés puis répartis par groupes de 6 (de poids homogène) dans des cages collectives. Durant cette période d' "acclimatation" au milieu du laboratoire, les animaux avaient nourriture et boisson ad libitum, ils étaient manipulés plusieurs fois par semaine lors de contrôles de poids et pour aller explorer en groupe les différentes enceintes expérimentales où les mesures se font ultérieurement.

L'expérimentation proprement dite commençait lorsque les rats avaient 10 semaines et pesaient entre 200 et 250 grammes. Le schéma général des expériences était le suivant : les rats étaient soumis à différents tests d'activité spontanée puis à l'apprentissage du conditionnement choisi. L'apprentissage se faisait quotidiennement, pendant toute la durée de l' expérience, aux mêmes heures de la journée, généralement entre 10 et 16 heures, jusqu'à ce que l'on obtienne un critère de performance défini, ou durant une période de temps déterminée. Puis les rats subissaient l'électrocoagulation bilatérale du complexe CM-Pf ou d'autres régions thalamiques. Certains animaux étaient soumis à toutes les manipulations chirurgicales à l'exception de la lésion et formaient le groupe témoin (T). Après une période de récupération d'une semaine durant laquelle des observations étaient faites sur le comportement émotionnel et l'état général, les rats étaient repris pendant une semaine au minimum pour des sessions contrôles dans des conditions expérimentales identiques à celles de l'apprentissage. Dans quelques expériences nous avons étudié ensuite l'extinction des réponses conditionnées en supprimant le stimulus inconditionnel.

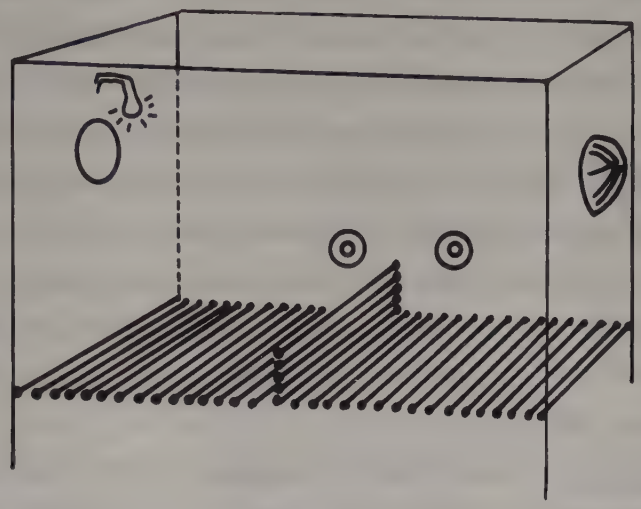
B) Appareillages et protocoles spécifiques aux différentes mesures. Tests de conditionnement utilisés.

(Nous utiliserons la terminologie proposée par Delacour (1968) pour désigner les différents tests.)

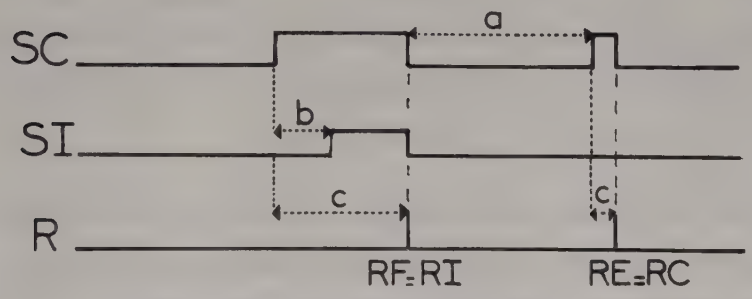
1 - Epreuve instrumentale de type défensif locomoteur

Boîte à deux compartiments adaptée de celle de Mowrer et Miller (1942). Elle est longue de 60cm, large de 30, et haute de 50, construite en plexiglas transparent, le plancher électrifiable est formé par des tiges de laiton de 4mm de diamètre, espacés de 15mm. L'enceinte est divisée en deux compartiments identiques par une barrière formée de tiges de laiton, haute de 5cm. Chacun des compartiments est équipé d'une ampoule électrique et d'un haut parleur. Le SC est constitué soit par l'éclairement simultané des deux compartiments par une ampoule électrique (40 W) soit par l'émission d'un son (2500 Hz, 60 db) par les deux hauts parleurs. Il peut donc être considéré comme non directionnel et relativement diffus. L'épreuve est entièrement automatisée. Deux cellules photoélectriques, éclairées par des ampoules, sont disposées de part et d'autre de la barrière. Lorsque l'animal change de compartiment en franchissant la barrière, il interrompt le faisceau lumineux, ce qui donne naissance à un signal commandant la remise à zéro du programmateur où sont enregistrées les variables temporelles de présentation du SC (stimulus conditionnel, lumineux ou sonore selon les expériences) et du SI (choc électrique fourni par un générateur Grason-Stadler qui balaie tous les barreaux du plancher). L'appareil test est placé dans une pièce ou un box insonorisé. Les appareils de programmation et d'enregistrement sont situés dans une pièce adjacente d'où le comportement de l'animal peut être observé grâce à un circuit fermé de télévision. La latence de chaque réponse est enregistrée et imprimée par un compteur électromécanique Sodéco. Si pendant l'intervalle inter stimuli (IIS) l'animal franchit la barrière, il met fin au SC et le choc n'est pas délivré, c'est une réponse d'évitement (RE) sinon le choc est déclenché, l'animal peut y mettre fin en franchissant la barrière : réponse de fuite (RF). Le SI a une durée maxima au terme de laquelle il s'interrompt automatiquement, même si le rat ne donne aucune réponse. Le SC recouvre le SI et les deux

stimuli s'interrompent simultanément. Entre la fin de ces deux stimuli et l'émission du stimulus conditionnel suivant, s'écoule un temps déterminé par l'expérimentateur, intervalle inter-essais (IIE) (Fig.1).



SC : son ou lumière
SI : choc électrique



Epreuve de MOWRER_MILLER

a : intervalle inter essai IIE
b : intervalle inter stimuli IIS
c : latence de la réponse

Fig.1 : Schéma de la situation expérimentale et du protocole utilisé dans le test instrumental défensif locomoteur (Mowrer-Miller). La ligne du bas représente les réponses de l'animal; la première n'est pas conditionnée puisqu' elle intervient après l'apparition de SI. La deuxième est conditionnée, elle apparaît après SC mais avant SI.

Protocole d'apprentissage

Ce test constituant l'épreuve principale dans notre travail, nous avons dû mettre au point le protocole définitif après de nombreux essais. Notre objectif était d'obtenir les performances les plus élevées possible dans un temps court et avec un système de programmation simple. Nous avons tenu compte des observations expérimentales de nombreux auteurs (BRUSH 62, OVERMIER 67, de TOLEDO 67) sur l'importance de variables telles que l'intervalle inter-essais et inter-stimuli dans l'acquisition du conditionnement. Un premier protocole en plusieurs stades a été élaboré, il a été utilisé lors des premières séries expérimentales (chapitre 2) où nous avons tenté la localisation, une spécifique pour ce test, à l'intérieur du thalamus médian.

1er stade (jours 1 et 2) 5 essais ; IIE : 45 secondes ; IIS SC-SI : 2 secondes ; durée minima du SI : 13 secondes. l'intensité du choc est fixé à 0,6 mA.

2ème stade (jours 3 - 5) 10 essais, mêmes paramètres mais l'intensité du choc passe à 0,8 mA.

3ème stade : au bout de ces cinq jours, les rats ayant réussi à éviter au moins 8 chocs, sont placés dans les conditions du protocole définitif : 20 essais II E : 30 secondes.

Pour les rats qui n'ont pas atteint le 3ème stade, on prolonge le 2ème pendant un jour ou deux suivant leurs performances.

Le protocole définitif est utilisé jusqu'à l'obtention du niveau de performance que l'expérimentateur estime valable pour procéder à la lésion, c' est à dire un minimum de 70 pour cent de réponses d'évitement (RE) ou réponses conditionnées (RC) pendant trois séances consécutives.

Au fur et à mesure de l'obtention du critère, les animaux sont appareillés et répartis dans les groupes expérimentaux et témoins pour subir l'intervention chirurgicale.

Avec ce type de protocole, bien que les animaux parviennent à des performances semblables au moment de l'opération, la durée et les modalités d'apprentissage sont différentes selon chaque animal, excluant ainsi la possibilité de les comparer entre eux quant à la vitesse d'apprentissage. Dans les autres séries expérimentales, nous avons adopté un protocole différent où les rats étaient soumis quotidiennement aux mêmes paramètres de stimulations , pendant le même temps et le même nombre de jours fixés par l'expérimentateur. Ainsi, les différences constatées entre les animaux n'étaient-elles pas dues à des variations expérimentales mais à leur adaptation à la tâche proposée.

Nous avons placé les rats dès le premier jour dans les conditions définies ci-dessus pour le 3ème stade : 20 essais. IIE : 30 secondes; IIS SC-SI : 15 secondes.

La figure 2, permet de comparer les courbes d'acquisition avec ces deux méthodes. On peut constater que le deuxième protocole dont nous avons souligné l'avantage méthodologique, donne en moyenne des résultats semblables au bout de quelques jours.

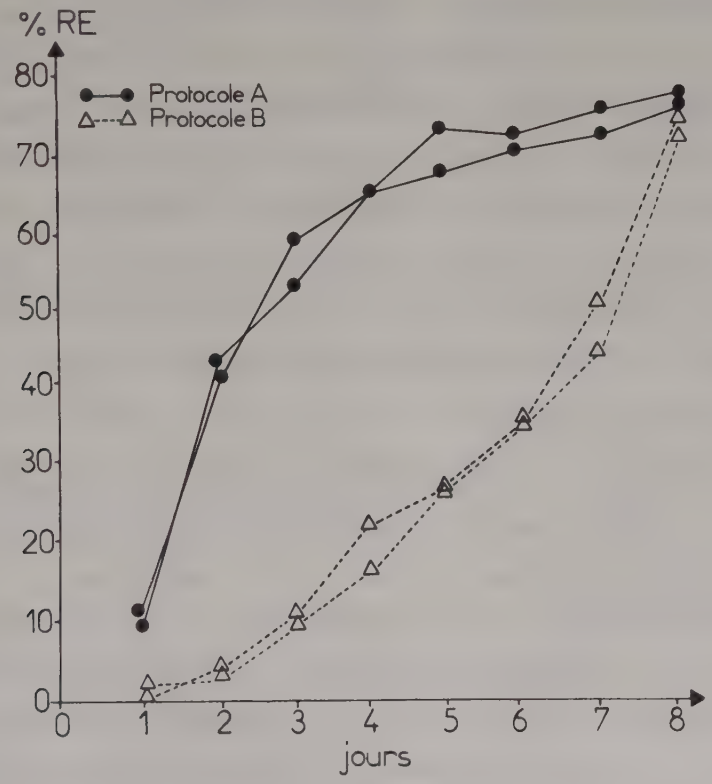


Fig. 2 : Comparaison des performances moyennes des rats au cours de deux expériences utilisant le protocole A, et deux utilisant le B. Les performances avec les deux types de protocole deviennent semblables au 8ème jour.

2 - Epreuve à renforcement alimentaire de type opérant : le DRL (differential renforcement of low rates)

Le principe des épreuves de type Skinnerien est le suivant : la boîte de test contient une pédale et une mangeoire, le rat obtient un renforcement alimentaire (pastille d'aliment sec) lorsqu'il appuie sur la pédale. Dans le protocole DRL le renforcement n'est délivré que si la réponse arrive après un intervalle de temps précis par rapport à la réponse précédente. Dans notre expérience, l'intervalle de temps choisi était de 20 secondes. Chaque réponse du sujet provoque la remise à zéro du programmateur. Une réponse incorrecte (émise avant le délai de 20 secondes) n'est pas renforcée, mais constitue le point de départ d'une nouvelle période d'attente de 20 secondes ; le renforcement n'est obtenu que si les 20 secondes sont entièrement écoulées. Le rat doit parvenir à espacer ses réponses d'une certaine période de temps afin d'obtenir le renforcement.

Appareil :

C'est une boîte de Skinner de 30cm de côté comportant une pédale face à la porte transparente en plexiglas. La pression sur la pédale enfermant le contact d'un minirupteur commande la distribution d'une pastille (stimulus inconditionnel). Le comportement des rats était observé à l'aide d'un circuit fermé de télévision. La programmation des expériences était assurée par un ensemble de modules "logiques" à transistors, de marque Massey-Dikinson. L'enregistrement des temps des réponses et de leur latence se faisait à l'aide de compteurs électromagnétiques Sodéco.

Protocole :

Préapprentissage : au cours d'une première période de 7 jours, les rats exploraient quotidiennement l'enceinte expérimentale pendant 15 minutes. Ensuite ils apprenaient à appuyer sur la pédale pour obtenir le renforcement. Nous avons pratiqué au cours de cette 2ème période qui durait 3 ou 4 jours, la méthode du "shaping" : renforcement manuel par l'expérimentateur de l'orientation du corps ainsi que des mouvements d'approche vers la pédale qui constituent des segments de réponses pouvant s'intégrer dans la réponse finale.

Motivation alimentaire :

Deux jours avant le début du "shaping", les rats étaient totalement privés de nourriture, puis la ration était ajustée de façon à ce que leurs poids se stabilisent à environ 90% du poids moyen atteint par les animaux d'un groupe témoin placé en situation libre sans privation.

Apprentissage du DRL 20 (differential reinforcement of low rates) :

1er stade : CRf (continuous remforcement) (4 jours) : pendant les séances de 15 minutes, toutes les réponses de l'animal sont renforcées.
2ème stade : DRL 5 (2 jours) seules les réponses espacées de 5 secondes sont renforcées. Durée : 30 minutes.
3ème stade : DRL 10 (3 jours) délai minimum imposé entre les réponses : 10 secondes.
4ème stade : DRL 20, défini plus haut jusqu'à l'obtention du critère : 4 séances successives pendant lesquelles les animaux étaient renforcés pour au moins 35% de leurs réponses.

L'appariement entre animaux témoins et expérimentaux se faisait suivant leur vitesse d'acquisition du critère.

Ce protocole a été légèrement modifié dans une autre expérience dont les résultats semblent un peu supérieurs : l'étape du DRL 5 a été supprimée et remplacée après l'étape DRL 10 par 2 jours en DRL 15.

3 - Epreuve à renforcement alimentaire de type locomoteur :

Il s'agit de l'épreuve "runway". L'animal est placé à une extrémité d'une allée droite, la nourriture étant située à l'autre. On mesure le temps mis par les rats pour couvrir la distance les séparant du Rf. Chaque réponse est renforcée.

Appareil :

C'est un couloir de 100cm. de long, 12 de large et 8 de profondeur. Les côtés sont faits en bois recouvert de plexiglas.

La boîte de départ de 20cm de long est séparée du couloir par une porte à guillotine soulevée manuellement.

A l'opposé se trouve la mangeoire contenant deux boulettes d'aliment sec de 45 mg. L'ouverture de la porte déclenche un chronomètre qui s'arrête dès que la tête de l' animal occulte la cellule photoélectrique située juste au-dessus de la mangeoire.

Motivation alimentaire :

Identique à celle adoptée pour le DRL, durant la période de préopératoire.

Après l'opération, le niveau de motivation était contrôlé pendant le réapprentissage post-opératoire de façon à déterminer des niveaux différents :

1) légère privation : 6 jours avec 15 gr. de nourriture.
2) pas de privation : 5 jours avec 30 gr.
3) augmentation progressive de la ration :

2 jours : 0 gr.
3 jours : 10 gr.
3 jours : 20 gr.
3 jours : ad libitum.

Protocole :

Pendant la phase de préapprentissage où les animaux explorent l' enceinte expérimentale, ils trouvent la nourriture dans la mangeoire. Pendant 10 jours environ, les rats apprennent la réponse qui consiste à quitter la boîte de départ et à atteindre la mangeoire en moins de 30 secondes. Sitôt qu'un animal donne la réponse et afin d'éviter le surapprentissage, les essais sont limités à 2 jours supplémentaires.

Lors de la phase d'extinction, les animaux reçoivent 18 gr. de nourriture et sont soumis à 25 essais non renforcés, à raison de 5 par jour pendant 7 jours.

4 - Mesure d'activité spontanée:

De telles mesures ont été effectuées régulièrement avant les divers tests de conditionnement dans la période de préapprentissage, afin d'obtenir des indices supplémentaires du comportement des rats. D'autre part, nous avons étudié l'effet spécifique de la lésion du complexe CM-Pf sur ces variables par la comparaison des performances avant et après lésion.

Appareils :

a) Actimètre automatique.

C'est une enceinte rectangulaire en plexiglas transparent (48cm de long, 40 de large et 18 de hauteur). L'animal s'y déplace librement dans toutes les directions (open field). Les mouvements sont enregistrés grâce à 6 détecteurs magnétiques répartis sous le plancher et dont on peut régler la sensibilité. Cet actimètre est éclairé par une lampe de 91 watts.

b) Labyrinthe sans impasses.

Enceinte de bois recouvert de plastique (Longueur 100cm, largeur 60cm, hauteur 15cm) divisée régulièrement par des cloisons parallèles comportant soit une porte centrale, soit deux latérales. Le passage d'un couloir à l'autre par une porte est considéré comme une unité de mesure de l'activité locomotrice.

c) Couloir à cellules photoélectriques :

C'est un long couloir plastifié intérieurement (Longueur 60cm largeur 10 cm, hauteur 20cm). Deux détecteurs de passage (cellule photoélectriques éclairées par des lampes) sont installés aux deux bouts du couloir. Le rat ne peut se déplacer que dans une seule direction. L'interruption successive des deux faisceaux lumineux produit un signal enregistré par un compteur électromagnétique.

Protocole :

Avant tous les tests de conditionnement, excepté le DRL, l'activité spontanée des rats est étudiée alternativement dans le labyrinthe et le couloir. Au cours de séances de 8 à 10 minutes dans le labyrinthe et 4 à 5 dans le couloir. Les mesures sont refaites 3 ou 4 fois.

L'interprétation des résultats post-opératoires étant rendue délicate par l'interférence avec la rétention de l'apprentissage et le nombre de chocs reçus, nous n'avons pas fait dans ces cas de mesures après lésion.

Par contre, dans les expériences portant spécifiquement sur l'activité spontanée, nous avons également enregistré l'activité après lésion. Dans ces cas là toutes les techniques sont utilisées, y compris l'actimètre, et nous avons contrôlé des manifestations émotionnelles ou végétatives telles que cris, miction, défécation.

Dans certaines de ces expériences nous avons modifié l'état de motivation alimentaire des rats par des privations plus ou moins intenses dont les modalités seront indiquées dans le chapitre consacré aux résultats des effets de la lésion sur l'activité spontanée.

5 - Autres mesures et observations.

Comportement émotionnel :

Nous avons noté les défécations, les mictions, les cris et les réactions de fuite ou d'agression au cours des manipulations. Ces notations ont fait l'objet de véritables mesures par unité de temps dans les expériences où nous avons utilisé l'actimètre automatique réalisant une enceinte "open field" fortement éclairée.

Comportement alimentaire :

Des pesées régulières, nous ont permis d'établir des courbes de poids individuelles qu'il y ait ou non modification expérimentale de la motivation alimentaire par privation.

Nous nous sommes interessés également au comportement spontané d'amassement du rat : 10 tablettes d'aliment sec étant distribuées journellement, nous relevions le nombre de celles-ci trouvées dans la cage ou dans la mangeoire. Dans certaines expériences les cages étaient vidées avant la distribution d'une autre ration, dans d'autres cas nous laissions accumuler la nourriture tout au long de l'expérimentation. Dans deux expériences enfin, nous présentions aux rats, en plus des pastilles d'aliments, des tablettes de même forme en plastique et nous avons etudié le comportement des animaux à leur égard.

II - TECHNIQUE OPERATOIRE

Les opérations chirurgicales furent effectuées sous anesthésie générale au penthotal (70 mg/Kg) par voie intra-péritonéale, dans des conditions d'asepsie à l'alcool suffisantes pour le rat. L'animal était maintenu dans l'appareil de contention stéréotaxique de HORSLEY CLARKE adapté au rat. cf. Figure 3.

A) Lésions des zones thalamiques.

Les lésions étaient produites par électrocoagulation à l'aide d'électrodes bipolaires coaxiales en acier de 0,5mm de diamètre, dont seule l'électrode circulaire externe utilisée, était reliée à la borne négative d'un générateur de courant continu régulé. Elle jouait le rôle de cathode tandis que l'électrode dite "indifférente" placée sur le muscle temporal était reliée à la borne positive. L'appareil débitait un courant de 15 mA pendant 20 ou 30 secondes.

Emplacement des lésions :

Il est déterminé d'après la cartographie de l'atlas d'ALBE-FESSARD et coll. et également pour le CM par l'enregistrement avant la coagulation de l'activité électrophysiologique classique de cette région (latence élevée, fatigabilité, convergence), évoquée par la stimulation somatique périphérique .

Les lésions effectuées étaient bilatérales, la plupart réalisées par une seule électrocoagulation d'un côté puis de l'autre de la ligne médiane.

Dans certains cas nous avons fait deux lésions bilatéralement, soit pour détruire une plus grande quantité de tissu (lésions du Dorso-Médian) soit pour interrompre un faisceau de fibres (faisceau longitudinal dosal).

Les animaux témoins étaient soumis aux mêmes opérations mais la pénétration de l'électrode s'arrêtait juste au dessus de la structure visée.

B) Préparation des rats porteurs d'électrodes à demeure.

Les électrodes corticales, généralement au nombre de 4, étaient faites de fils d'argent de 0,3mm de diamètre, dont l'extrémité était préparée en forme de palette qu'on insérait par un trou de trépanation entre l'os et la dure-mère.

Les électrodes profondes, au nombre de 2 ou 4, étaient constituées soit par un fil de nichrome de 0,07 mm de diamètre, soit par l'extrémité d'une électrode concentrique bipolaire de 0,4 mm de diamètre.

L'activité électromyographique était recueillie grâce à deux fils d'argent de 0,4 mm de diamètre fixés en boucle dans l'épaisseur des muscles de la nuque.

Ces différentes électrodes étaient soudées à un microconnecteur fixé par des points d'ancrage et du ciment dentaire, sur l'os crânien. (Fig.3).

Enregistrement chronique :

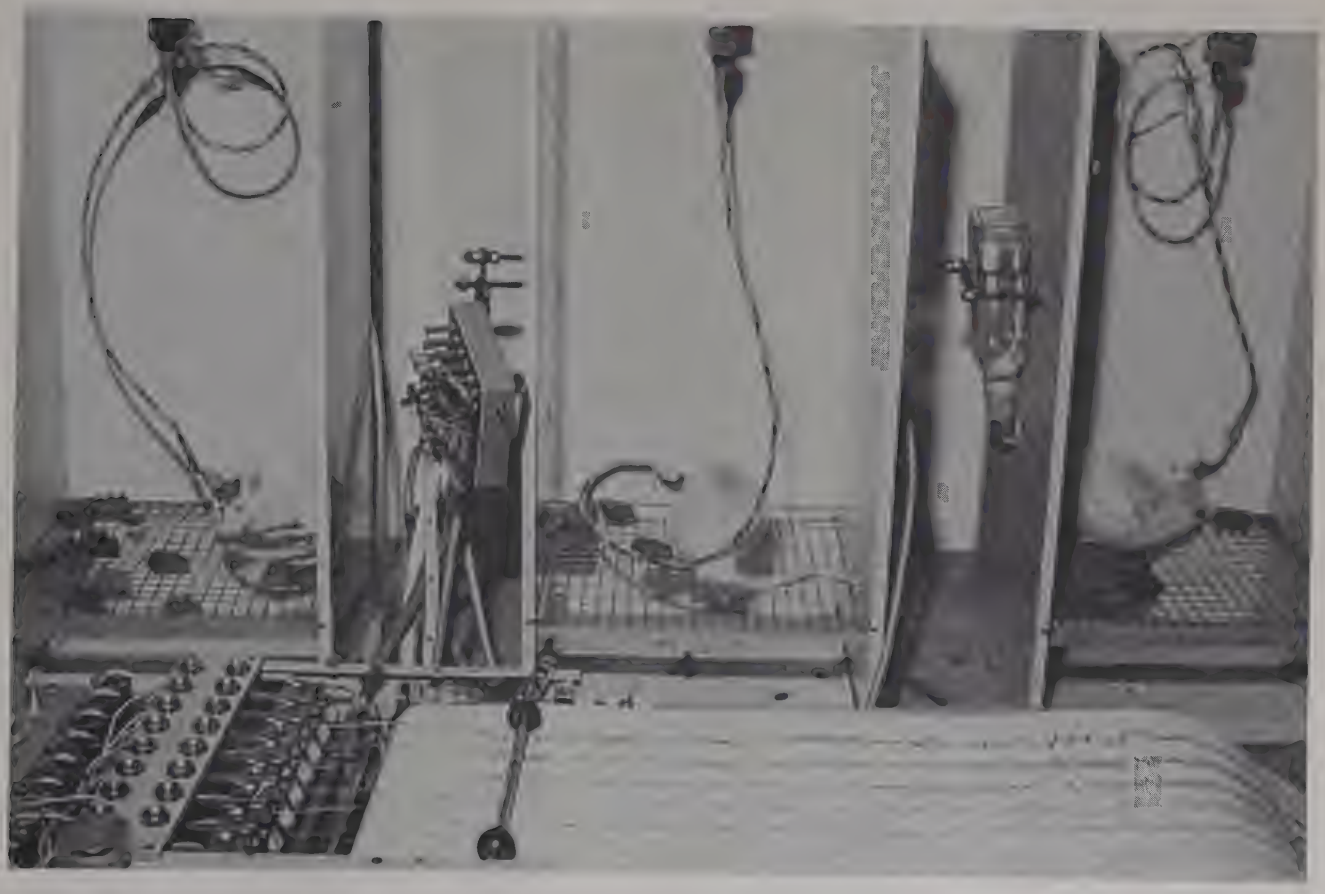
Après l'implantation des électrodes corticales et sous-corticales le rat était installé dans la pièce d'enregistrement dont la température était régulée à 23° et le nycthémère déterminé par une horloge assurant l'éclairement de la pièce de 8 heures à 20 heures.

Après récupération, de huit jours, le rat était placé dans une cage de type "Skinner", équipé d'un contacteur tournant à 10 voies. L'insertion de ce contacteur entre le connecteur porté par l'animal et l'appareil d'enregistrement permet à l'animal de se mouvoir librement.

Après une période de 24 heures, au cours de laquelle l'animal s'adapte aux conditions d'enregistrement et en particulier au port du câble de connexion, les activités électriques corticales, sous-corticales et myographiques sont enregistrées de façon continue pendant 3 à 5 jours, grâce à un électroencéphalographe Alvar (REEGA Minihuit).
A la fin de cette période, on pratique les coagulations au niveau du CM. L'animal, pour cette opération, reste dans la cage d'enregistrement. Nous enregistrons immédiatement après, les électrodes d'enregistrement du CM servent à la coagulation, pendant 24 ou 48 heures.
Puis un repos de 5 jours précède une nouvelle période d'enregistrement limitée à trois jours. Fig. 4.

Fig. 3 : Vue d'un rat sous contention dans un appareil stéréotaxique de type Horsley-Clarke adapté pour cette espèce. On peut voir le microconnecteur auquel sont soudées les différentes électrodes. En arrière 2 électrodes recueillant le myogramme des muscles de la nuque. Latéralement les électrodes bipolaires ou monopolaires profondes (CM et GP) ; en avant les électrodes corticales (une frontale et une occipitale) et l'indifférente.

Fig. 4 : Photographie de trois cages d'enregistrement chronique. On peut voir les microconnecteurs reliés à des contacteurs tournants, par des tresses souples. En avant, un scripteur polygraphique ALVAR. Le déroulement du papier est très lent (2,5mm/s) .



III - CONTROLES HISTOLOGIQUES

A la fin de chaque série expérimentale, l'emplacement et la taille des lésions étaient vérifiées grâce à un contrôle histologique.

Après anesthésie profonde, deux électrodes de repérage étaient placées stéréotaxiquement en arrière des lésions afin de déterminer le plan de coupe histologique postérieur. Les cerveaux perfusés au formol à 10%, étaient débités sous congélation en coupes de 100 µ et colorés à la thionine.

Etant donné l'importance du facteur "lésion" dans notre travail, nous nous sommes efforcés de trouver une méthode systématique pour rendre compte à la fois de la taille et de la localisation des lésions de facon à pouvoir les comparer numériquement.

Les coupes étaient examinées à l'aide d'un appareil de projection dont l'agrandissement linéaire était de 10. Nous avons pu ainsi dessiner les contours des régions abimées.

Quatre approches successives de complexité croissantes ont été faites :

1°) classification en lésions correctes et incorrectes :

Sont jugées insatisfaisantes (voir exemples dans le chapitre II) les lésions situées hors des plans stéréotaxiques correspondant à la structure visée. Egalement celles dont la taille est insuffisante ou au contraire qui s'étendent à des régions que l'on ne désirait pas léser.

2°) analyse des parties anatomiquement définies :

Parmi les lésions jugées acceptables, nous avons procédé à l'analyse des parties anatomiquement définies qui sont détruites partiellement, totalement, ou intactes, pour chaque lésion. La quotation se faisait en trois points : 0 - 1 - 2 - pour des entités anatomiques de chaque côté de la ligne médiane. Un exemple de tableau de dépouillement est donné dans la figure 5. En additionnant les chiffres obtenus dans chaque colonne, on peut voir si une région a été particulièrement touchée ou épargnée sur un groupe de rats.

A

Pf G	Pf D	CM	III V	III+II V	Hb		THP		TMT		ZI		Lem		NIM		VPM		Pt		Hyp.	
1	2	2	2	0	0	0	1	1	2	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

B

gauche	droite
H = 2,5 l = 1 L = 2,5 V' = 6,25 m³	H = 2,75 l = 1,5 L = 2,5 V" = 12,37 m³
"V" = 18,62 m³	

Fig. 5 : Photographie d'une coupe histologique de la lésion bilatérale du complexe CM-Pf d'un rat,
en A : exemple de la notation des structures détruites
en B : méthode d'évaluation de la taille de la lésion
("V" = V' + V")
(ces résultats ne peuvent être obtenus qu'après examen de toutes les coupes histologiques où la lésion apparaît. Voir texte.)

3°) taille des lésions :

Une estimation approximative de la taille des lésions a été faite de la façon suivante : pour chaque lésion nous avons mesuré l'extension maximale de la lésion en hauteur, largeur, et longueur, dans le sens antéro-postérieur. Le produit de ces trois chiffres donnant un "volume" dont la valeur était additionné à celui calculé pour la lésion de l'autre côté. (Fig. 5).

Afin d'éviter une trop forte distorsion due au calcul du volume qui ne s'inscrit évidemment pas dans un parallélépipède rectangle ces valeurs n'étaient pas utilisées directement mais servaient à faire une classification ordonnée des rats selon la taille ainsi estimée de leurs lésions.

4°) taille et zones lésées :

Dans une autre analyse, nous avons tenté de réunir des renseignements tenant compte à la fois de la taille et des zones lésées. La projection de trois plans de coupe frontales séparés de 0,5 mm (A : 3,5 - 4,0 et 4,5 - zone dans laquelle se situe le noyau CM du rat) se faisait sur une surface grillagée en carré dont chaque côté équivalait en réalité à 0,5 mm.

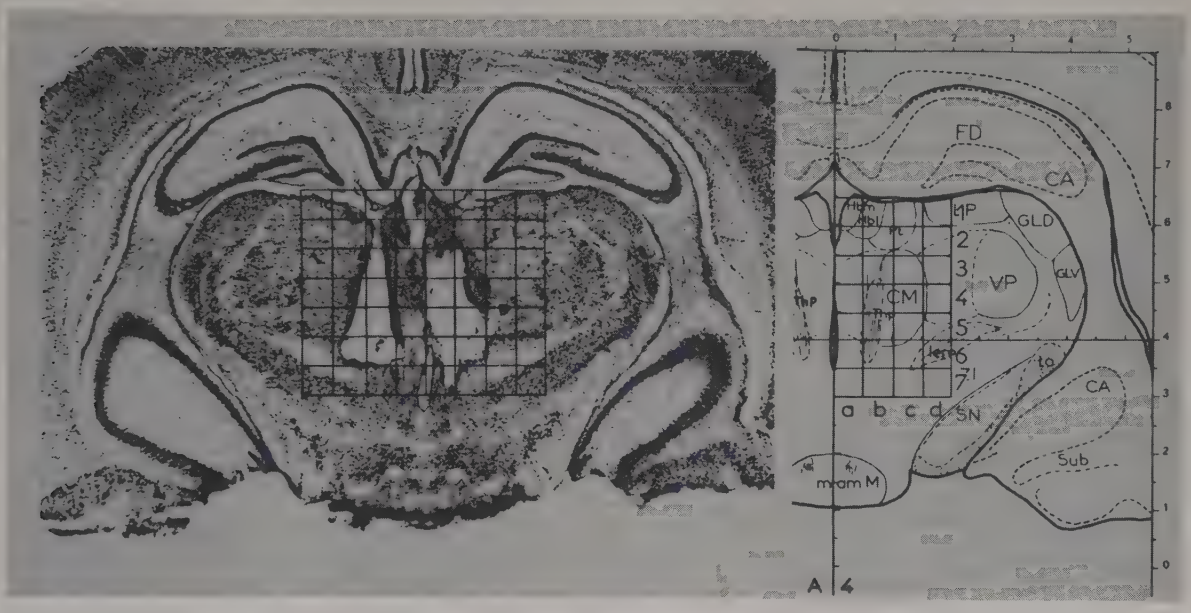
Chaque cube représentant un volume de 0,125 mm3, (0,5 x 0,5 x 0,5) était symbolisé par trois caractères :

A - B - C pour les plans frontaux successifs : 3,5 - 4 - 4,5

a - b - c - d pour la latéralité (en partant du milieu)

1 - 2 - 3 -4 - 5 - 6 pour la hauteur (de haut en bas).

(voir exemple sur la figure 6)



gauche	droite
A (3,5) $b_3.b_4.b_5.b_6$	$a_2.a_3.b_3.a_4.b_4.a_5.a_6.a_7$
B (4) $b_2.b_3.b_4.c_4.b_5.c_5.a_6.b_6.c_6$	$a_2.b_2.a_3.b_3.a_4.b_4.a_5.b_5.a_6.b_6.b_7$
C (4,5) $b_4.b_5.c_5.a_6.b_6$	$a_3.a_4.a_5.b_5.a_6.b_6$

Fig. 6 : La même lésion estimée selon une autre méthode. On a figuré la grille appliquée à la coupe B (Ant. 4). A droite, le schéma tiré de l'atlas ALBE-FESSARD et coll., avec les symboles utilisés pour caractériser la région détruite.

C H A P I T R E II

ETUDE COMPARATIVE DE L'EFFET DE LESIONS EFFECTUEES DANS LE THALAMUS MEDIAN

INTRODUCTION

L'éventualité d'une participation des régions sous corticales dans certaines étapes des processus de conditionnement a été envisagée depuis longtemps. En ce qui concerne les régions médianes du thalamus, une littérature déjà ancienne (FREEMAN et PAPEZ 1930, GHISELLI et BROWN 1938) fait état de perturbations comportementales en particulier dans des tâches d'apprentissage, à la suite de leur destruction.

La complexité et mêmes les contradictions qui résultent de l'examen de ces données (CHOW 1954, OLTON et ISAACSON 1967, PETERS 1956, ROBERTS et CAREY 1962, 1963, SCHULMAN 1964, THOMPSON 1963, VANDERWOLFF 1962, 1963, WALKER 1940) proviennent des schémas expérimentaux qui sont pour la plupart totalement hétérogènes par,

- le type d'animaux employés (Singes, Chats, Rats),
- le type de conditionnement (discrimination visuelle ou tactile, réponse retardée avec renforcement alimentaire, conditionnement d'évitement de type actif ou passif, réponses manipulatoires ou locomotrices, unilatérales ou bilatérales, avec ou sans stimulus conditionnel),
- les étapes du conditionnement considérées (acquisition, rétention ou extinction),
- enfin, les variables opératoires (technique de destruction, taille des lésions et durées de récupération.

Il faut rappeler que la méthodologie employée ici a déjà été utilisée chez le Rat pour démontrer l'absence de participation de certaines autres structures sous corticales à l'élaboration ou au maintien de certains comportements. Dans les mêmes conditions, on ne note pas de perturbations après des destructions de régions extra-thalamiques (Zona Incerta, corps mamillaires, noyau interpédonculaire, noyau Caudé) ou thalamique et, en particulier, celle du noyau relais VPL (voir discussion, DELACOUR 1968).

Il nous a donc semblé indispensable en commençant ce travail d'utiliser des conditions identiques et contrôlées selon les mêmes critères, pour comparer chez le rat l'effet produit sur un même test par des lésions diversement localisées à l'intérieur du thalamus médian.

Nous avons cherché à délimiter la zone qui, à l'intérieur du thalamus médian produit spécifiquement cet effet. Le thalamus médian présente, en effet, une hétérogénéité anatomique et une grande variété de fonction est attribuée aux structures qui le composent :

- à l'avant, le noyau dorso-médian a été impliqué par ses projections corticales dans le syndrome préfrontal (HARLOW et col. 1952, PRIBRAM et col. 1952 , SPIEGEL et col. 1950, WADE 1952).
- le complexe Centre-Médian-Parafasciculaire (CM-Pf) fait partie du système thalamic diffus qui contrôlerait l'état de vigilance (JASPER 1949-1954 MAGOUN 1952, voir références dans FESSARD et GASTAUT 1958). Il est, par ailleurs, mis en jeu par les afférences de la sensibilité somatique, parmi lesquelles figurent les sensibilités nociceptives . (ALBE-FESSARD D. 1967 : revue de la question). Il joue aussi un rôle de centre intégrateur sous cortial (ALBE-FESSARD D. et FESSARD A. 1963, ALBE-FESSARD et col. 1971).
- enfin, la région prétectale postérieure, jouerait un rôle dans l'intégration du système visuel (travaux électrophysiologiques de SIMINOFF et col. 1967, et psychophysiologiques de THOMPSON et col. 1963-1967) et pourrait donc être impliquée dans des tests ou le stimulation conditionnel est lumineux.

Nous avons procédé à l'étude comparative de la rétention de l'épreuve de MOWRER-MILLER chez des rats porteurs de lésions dans les noyaux Prétectal (Pt), Centre-Médian - Parafasciculaire (CM), Dorso-Médian (DM), et des rats témoins (T).

Deux types de stimuli conditionnels, le son et la lumière, ont été employés afin de tester la possibilité d'intéraction entre la perturbation d'une voie sensorielle spécifique et les fonctions particulières à chacune des trois structures étudiées.

Nous avons également contrôlé l'influence de la taille de la lésion sur le déficit observé en faisant des corrélations à l'intérieur de chaque groupe entre le déficit et l'ampleur de la lésion d'une part, et d'autre part, par une analyse factorielle sur l'ensemble des quatres groupes.

RESULTATS

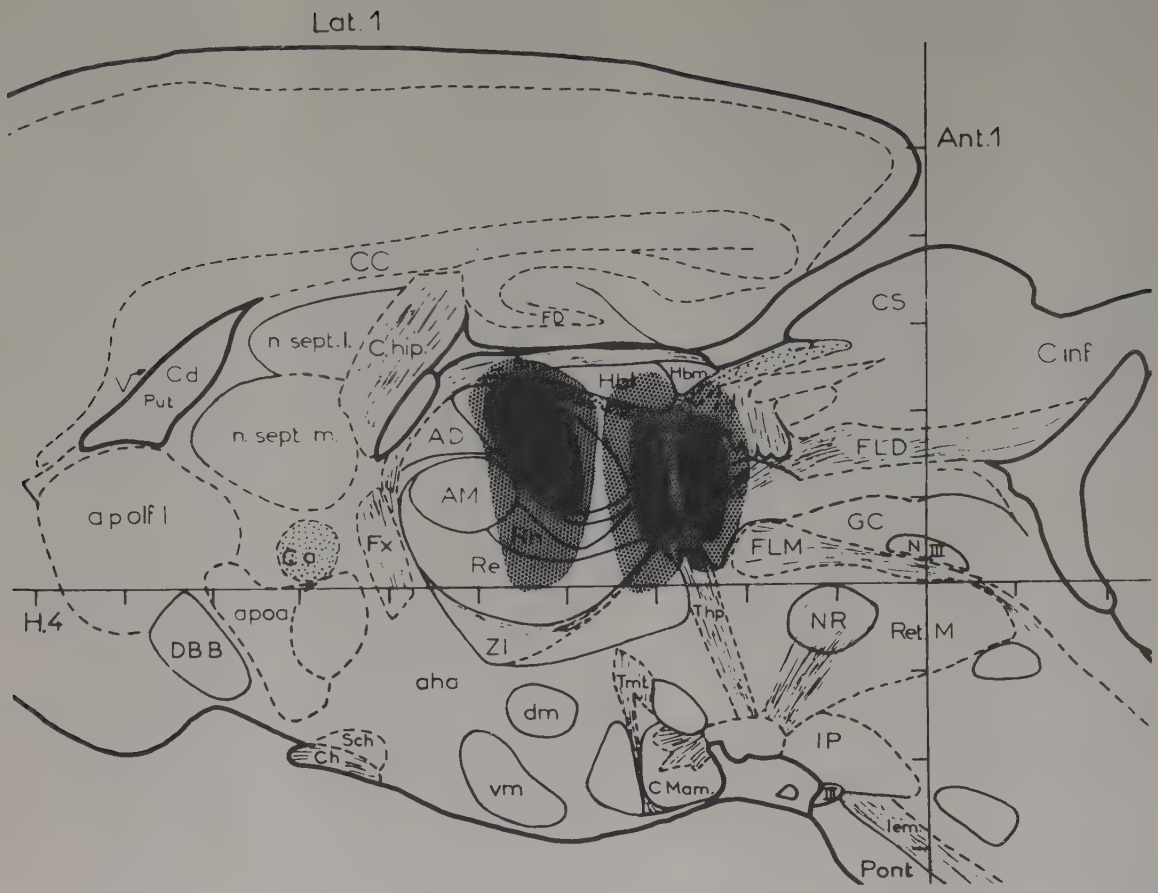
A) Contrôle histologique

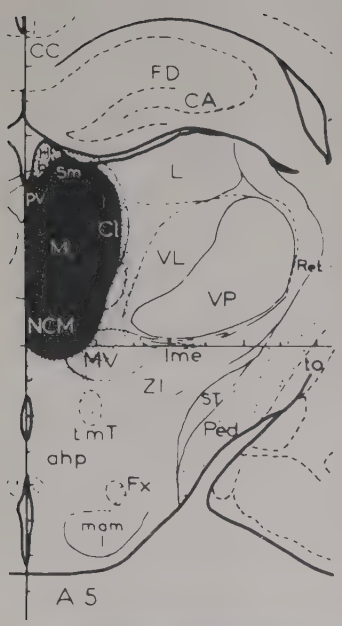
La technique de coagulation employée permet d'obtenir en général une lésion de forme ovoïde, allongée dans le sens vertical sur 2,5 mm et ayant un diamètre d'un mm environ, avec une frange plus ou moins importante du tissu nécrosé.

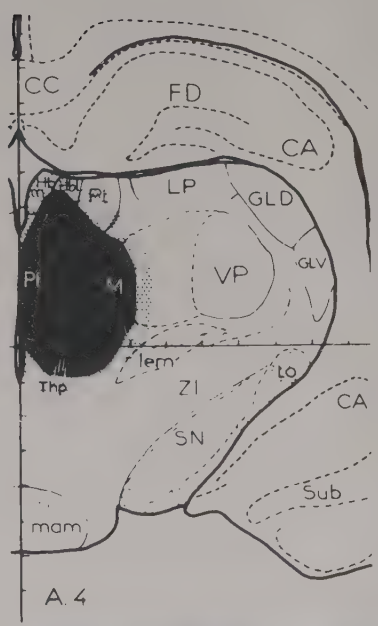
Lésions du complexe CM-Pf (34 rats) : les lésions retenues comme correctes sont maximales à une antériorité comprise entre A= 3,8 et 4,2. En latéralité, elles s'étendent entre L= 0 et 1,5, et en hauteur entre H= 3,5 et 6. Leur taille doit être suffisante pour produire la destruction d'au moins 50 pour cent du complexe à l'endroit où elles sont maximales. Parfois, d'autres structures adjacentes sont touchées : Habenula, Zona incerta, lemnisques. Le tractus habénulopédonculaire séparant le CM du Pf a toujours été détruit.

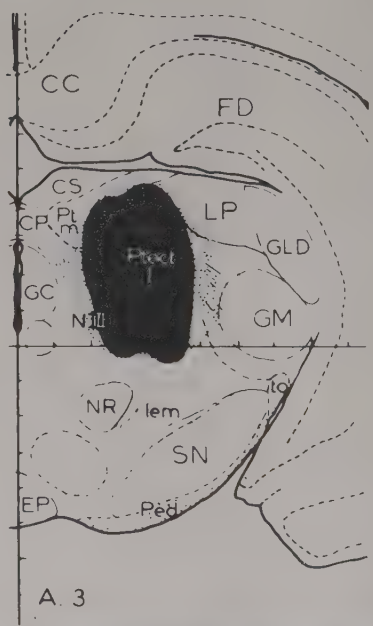
Lésions du noyau DM (30 rats) : la lésion de taille comparable à la précédente représente une partie moindre du complexe nucléaire formant le DM du fait de la taille importante de cette structure. On la considère correctement placée lorsque son maximum se trouve entre A= 4 et 6, qu'elle s'étend latéralement entre L= 0 et 1,et en hauteur entre H-4 et 7. La strie médullaire est quelquefois atteinte et plus rarement, l'habenula et les noyaux de la ligne médiane : centralis lateralis (Cl), centralis medialis (nCM), réuniens (Re) et rhomboïdes (Rh).

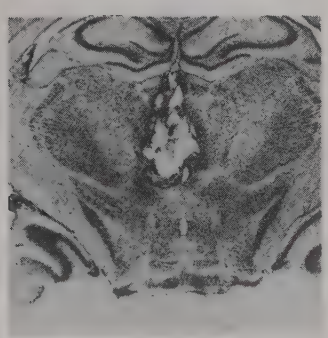
Les lésions correctes du noyau prétectal (30 rats) sont situées pour leur maximum entre 3,2 et 3,5 en antériorité, en latéralité entre 1 vers l'avant et 2,5 vers l'arrière, et en hauteur entre 4 et 6,5. Leurs dimensions comparables aux précédentes, assurent la destruction d'une partie importante de ce noyau qui est toutefois plus volumineux que le complexe CM-Pf. La commissure postérieure est parfois touchée ainsi que les noyaux du nerf III (Fig. 7).


Lat. 1
Ant. 1
CC
CS
C inf
FD
n sept. l.
Chip
Cd
Put
n. sept m.
AD
Hbl
Hbm
FLD
AM
apolf l
Fx
Re
GC
FLM
N III
Co
H.4
apoa
DBB
Thp
NR
Ret M
ZI
aha
Tmt
dm
IP
Sch
Ch
vm
C Mam.
III
lem
Pont


CC
FD
CA
Sm
L
PV
Cl
M
VL
Ret
VP
NCM
MV
lme
ZI
St
ta
tmT
Ped
ahp
Fx
mam
A 5


CC
FD
CA
Pt
LP
GLD
VP
GLV
M
lem
Thp
ZI
ta
CA
SN
Sub
mam
A. 4


CC
FD
CS
CP
Pt
LP
GLD
Pract
GC
N III
GM
NR
lem
ta
SN
EP
Ped
A. 3



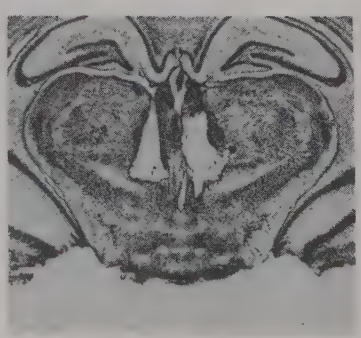


Fig. 7 :Contrôle histologique des lésions effectuées :
en haut: Coupe schématique parasagittale (L : 1) présentant la localisation des lésions dans le sens antéro-postérieur.
au milieu : Coupes transversales montrant l'importance des destructions selon une antériorité moyenne pour chaque type de lésion.
Dans ces deux types de représentation, l'intensité du gris employé est proportionnelle au nombre de cas ou la zone délimitée a été détruite.
en bas : Exemples de lésions produites.

Abréviations : CC, corpus callosum; CA, hippocampus; LP, nucleus lateralis posterior thalami; LG, nucleus genicularis lateralis; VP, nucleus ventralis posterior; Ped, pedunculum cerebri; SN, substancia nigra ; ZI, zona incerta; Lem, lemniscus medialis; Hb, nucleus hebenularis; Tmt, tractus mamillo-thalamicus; Mam, corpus mamillare; MD, nucleus dorsalis medialis; CL, nucleus ventralis medialis; NCM, nucleus centralis medialis; VM, nucleus ventralis medialis ; Re, nucleus reuniens; CM, nucleus centrum medianum; NR, nucleus ruber; Pf, nucleus parafascicularis; Ptect, nucleus praetectalis; CP, commissura posterior; NIII, nervus oculomotorius; GC, grise um centralis; Hbl, nucleus hebenularis lateralis; Hbm, nucleus hebenularis medialis.

B) Observations générales du comportement

Il s'agit d'observations réalisées pendant la semaine de récupération post-opératoire et éventuellement lors du retest ; leur caractère relativement superficiel ne permet de révéler que des modifications importantes du comportement.

Pour l'ensemble des différents groupes, nous n'avons pas noté de perte de poids sinon transitoirement.

- Aspect général des animaux des divers groupes expérimentaux :

- Groupe Pt : dans les premiers jours, presque tous les animaux ont un port de tête inhabituel, celle-ci est rejetée vers l'arrière, le cou est dévié, on observe une dilatation pupillaire et un strabisme important. La démarche est assez hésitante. Ces signes disparaissent généralement au bout de deux jours, excepté le strabisme qui demeure chez les animaux dont le contrôle histologique révèle une atteinte des noyaux du III.

- Groupe CM : Les mêmes signes sont observables chez un nombre restreint d'animaux (7 sur 29) mais disparaissent rapidement chez tous les animaux dont la lésion est correctement placée. Dans l'ensemble, les animaux CM ne se distinguent pas des animaux témoins dans leur aspect général post-opératoire. Quatre rats ont montré des modifications importantes et durable dans le comportement émotionnel ; notamment des réactions agressives aux manipulations.

Ils ont été écartés dans cette étude car l'emplacement des lésions ne correspondait pas aux catégories étudiées. En effet, ces lésions s'étendaient assez largement rostralement et ventralement, elles représentaient une zone située sous le DM et le CM, comprenant les noyaux réuniens et, sans doute, le noyau subfascicularis, interrompant de plus les lemnisques et s'étendant à la Zona Incerta.

- Groupe DM : Aucun signe neurologique particulier n'a pu être mis en évidence sinon une légère hyperactivité dans l'enceinte de Mowrer-Miller, entre les essais.

C) Effets des lésions sur l'épreuve de MOWRER-MILLER

a) - Conditionnement avec un SC sonore :

Dans le conditionnement réalisé selon la technique décrite au chapitre I, paragraphe B 1, le son était utilisé comme stimulus conditionnel.

Les résultats décrits dans ce paragraphe sont issus de 3 séries expérimentales successives portant sur 90 sujets. Ces séries, utilisant des lots de rats comparable(âge, élevage,souche, durée de séjour au laboratoire) et un protocole identique, ont donné des résultats pré-opératoires (mesures d'activité, courbes d'acquisition) pratiquement équivalents. Les résultats post-opératoires se sont révélés également très voisins, d' une série à l'autre. En raison de cette homogénéité, ce sont les résultats moyens des trois séries qui seront présentés.

L'hétérogénéité des performances post-opératoires des différents groupes (Fig.8) contraste singulièrement avec la relative homogénéité de ces mêmes groupes pour les scores préopératoires.

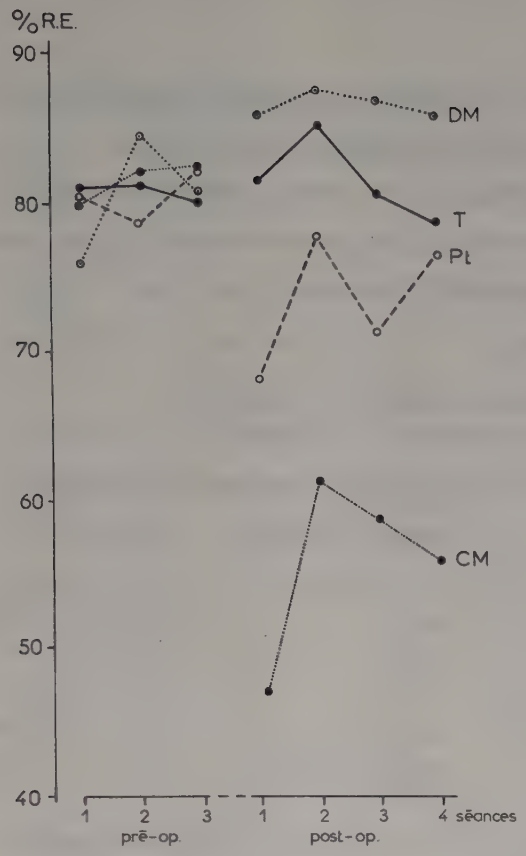


Fig. 8 : Evolution post-opératoire des réponses conditionnées par rapport aux performances finales du processus d'acquisition.

En abcisse (1) les 3 dernières séances de conditionnement
(2) les 4 séances de retest.
En ordonnée : le pourcentage moyen de réponses conditionnées pour chaque groupe.
Les différents groupes sont représentés par les initiales des zones que nous avons détruites. Centre Median Parafasciculaire : CM
Prétectal : Pt
Dorso-Median : DM
Groupe témoin (opéré, sans lésion) : T
Stimulus conditionnel sonore.

Une première évaluation de l'effet des lésions provient de la comparaison statistique des performances pré-opératoires et des performances post-opératoires pour chaque groupe (Tableau II 1).

Il apparait que seuls les animaux ayant subi une lésion dans le CM-Pf présentent un déficit significatif. Les troubles dûs aux lésions prétectales, et l'amélioration des sujets ayant une destruction du DM, n'atteignent pas un seuil de probabilité suffisant pour être pris en considération.

Une autre technique consiste à comparer les différents groupes entre eux, à l'aide d'une deuxième mesure de l'effet des lésions. Cette deuxième mesure,ou rapport R, a été obtenue, pour chaque sujet, en divisant la moyenne des performances post-opératoires par la moyenne des performances lors des dernières séances pré-opératoires.

TABLEAU II 1

Comparaison des performances des animaux témoins et expérimentaux avant et après la lésion.

n	groupes	%de RC préopératoire	% de RC postopératoire	p
15	CM	81,6	55,9	$< 0,001$
10	Pt	80,5	73,6	N.S.
9	DM	80,4	86,7	N.S.
16	T	80,8	81,5	N.S.

TABLEAU II 2

Comparaison des différents groupes en fonction du rapport R

	CM R : 660	Pt R : 903	DM R : 1052
T R : 1043	p 0,001	$p < 0,05$	N.S.
DM	p 0,001	$p < 0,05$	
Pt	p 0,025		

Cette seconde mesure des effets des lésions confirme les déficits du groupe CM mais fait également apparaître un déficit chez le groupe Pt par rapport aux témoins (cf.tableau II 2). Par contre, les performances du groupe DM sont là encore très comparables à celles des témoins.

Il est possible de conclure de ces premiers résultats que la lésion du CM interfère avec le réapprentissage de cette réponse conditionnée défensive. Les lésions du Pt provoquent un déficit modéré significativement inférieur à celui des CM, et celles du DM n'ont pas d'effets statistiquement significatifs.

b) - Conditionnement avec un SC lumineux :

Les deux expériences suivantes ont été réalisées selon le même protocole, mais avec un SC lumineux.

Nous avons utilisé 80 rats au cours de deux séries expérimentales : comme dans l'expérience I, l'homogénéité des résultats des deux séries nous a permis de les regrouper en un seul ensemble.

Avec le SC lumineux, le niveau pré-opératoire est légèrement supérieur à celui obtenu avec un SC sonore, mais la dispersion des performances de groupes après lésion est comparable à celle observée lors de la première expérience (Fig. 9).

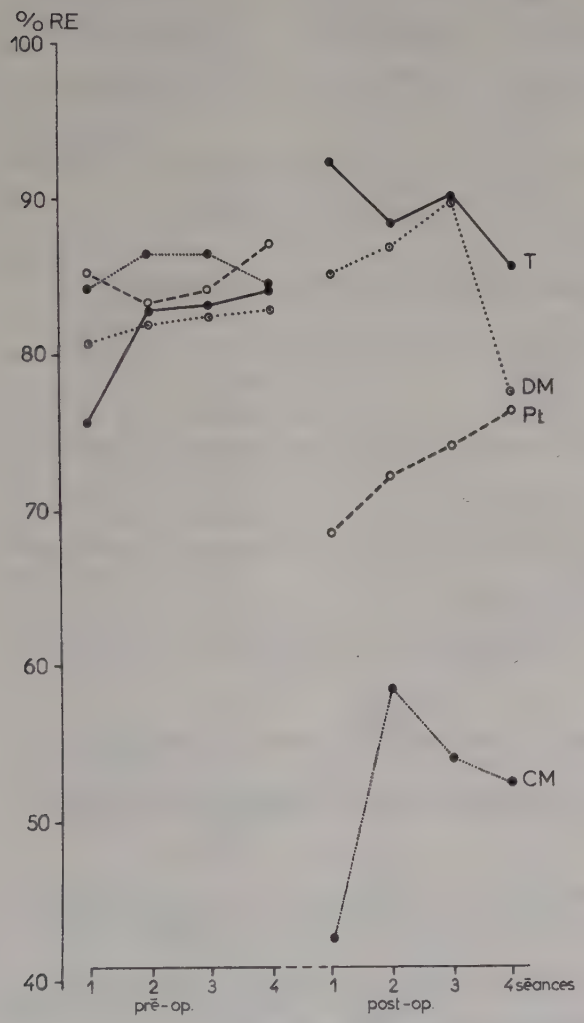


Fig. 9 : Evolution post-opératoire des réponses conditionnées par rapport aux performances finales du processus d'acquisition avec un stimulus conditionnel lumineux (mêmes conventions que pour la fig. 8)

La première mesure de l'effet des lésions obtenue en comparant pour chaque groupe la moyenne des performances post-opératoires à celle des performances pré-opératoires(tableau II 3) montre que la lésion du CM-Pf produit d'importants déficits. Par ailleurs, l'écart entre les performances

pré et post-opératoires des animaux dont le Pt est détruit, atteint le seuil de $P<0,01$, seuil qui n'était pas atteint dans la première expérience. La deuxième mesure de l'effet des lésions (rapport R) révèle, comme dans l'expérience I, des déficits dans les groupes CM et Pf (tableau II 4).

TABLEAU II 3

Comparaison des performances des animaux témoins et expérimentaux avant et après la lésion

n	groupes	% de RC préopératoire	% de RC postopératoire	p
14	CM	85	52	$< 0,001$
14	Pt	85	73	$< 0,01$
13	DM	82,3	85,6	N.S.
14	T	82,2	86,6	N.S.

TABLEAU II 4

Comparaison des différents groupes en fonction du rapport R

	CM R : 590	Pt R : 848	DM R : 1026
T R : 1100	$p < 0,001$	$p < 0,001$	N.S.
DM	$p < 0,001$	$p < 0,001$	
Pt	$p < 0,05$		

Cette série expérimentale confirme donc les résultats acquis dans la précédente :

- déficits massifs des groupes CM, atteignant le seuil de $P<0,001$ dans les deux types de mesures utilisées.
- aucune influence de la lésion du DM sur le réapprentissage de la réponse conditionnée défensive, quelle que soit la mesure utilisée.
- par contre, les déficits du groupe Pt semblent plus nets que dans l'expérience I : alors que dans celle-ci, ils ne se manifestaient que pour la première des deux mesures et au seuil de $p<0,05$, dans l'expérienceII,

ils apparaissent dans les deux mesures au seuil de $P < 0,01$ et $p < 0,001$ respectivement. Il est à noter cependant que dans les deux expériences le déficit du groupe Pt a été significativement moins important que celui du groupe CM.

c) - Influence du stimulus conditionnel :

Nous avons utilisé soit un SC visuel, soit un SC acoustiquem. Il est difficile de comparer deux stimuli dont l'intensité subjective et les significations biologiques pour l'animal sont inconnus de l'expérimentateur. Néanmoins l'absence de différence dans les courbes d'apprentissage pré-opératoires, nous permet de supposer que les conditions de l'épreuve et la signification particulière du stimulus étaient semblables avec l'un ou l'autre S. pour l'animal normal (Fig. 10).

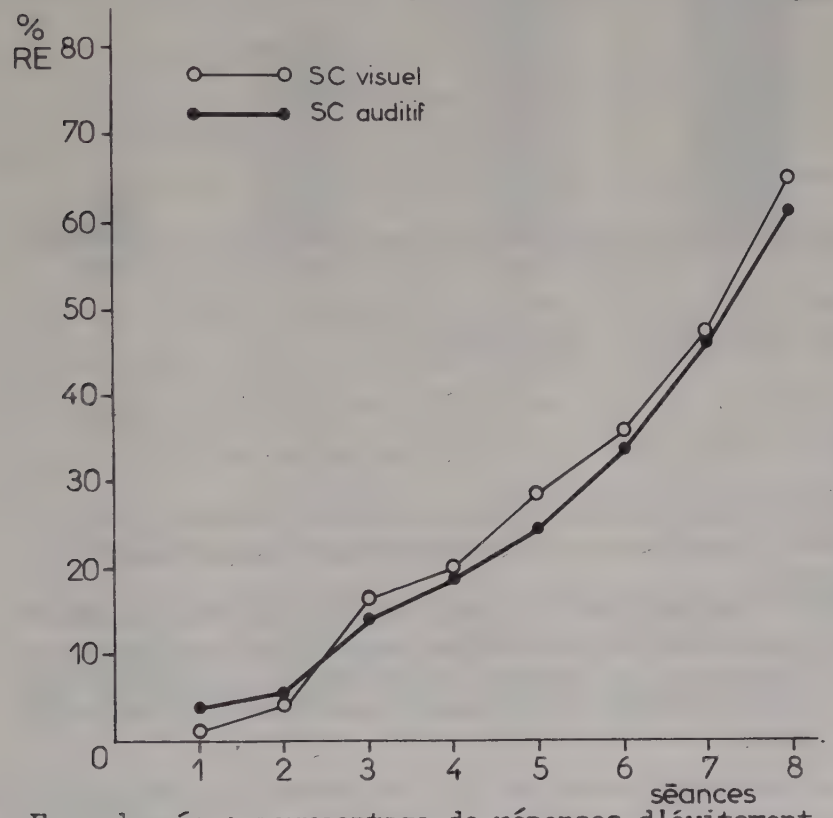


Fig. 10 : Courbes d'apprentissage d'un conditionnement défensif avec un stimulus conditionnel sonore (ronds noirs) (N:30) et lumineux (ronds blancs)(N:30)

En ordonnée : pourcentage de réponses d'évitement

En abscisse : numéro d'ordre des séances.

Il faut noter que le dernier point de ces courbes est inférieur aux moyennes des résultats pré-opératoires que nous donnons par ailleurs, en effet :

- ces courbes représentent les performances de tous les animaux y compris celles des rats qui n'ont pas atteint le critère.

- les animaux étant opérés au fur et à mesure qu'ils parviennent au critère, nous n'avons tenu compte que des 8 premières séances.

La même constatation peut être faite pour les performances des animaux après l'intervention chirurgicale.

Pour chaque type de lésion, nous avons confronté les résultats obtenus lorsque le SC était accoustique à ceux où le SC était visuel.(Fg/11).

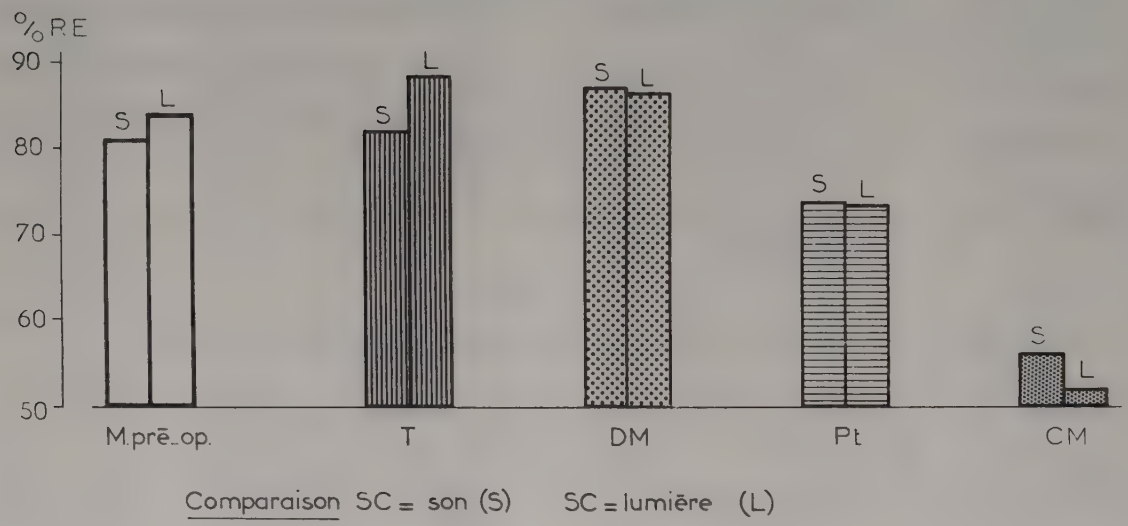


Fig. 11 : Comparaison des épreuves à SC sonore et lumineux.
A gauche : performances pré-opératoires de la moyenne des animaux.
A droite : comparaison des performances post-opératoires des divers groupes expérimentaux et témoin dans les deux types d'épreuves. La hauteur des colonnes est proportionnelle au pourcentage des réponses conditionnées (moyenne sur 4 jours).

La nature du SC n'a pas eu d'influence sur les performances post-opératoires de l'ensemble des groupes. Aucune différence significative n'est apparue à la comparaison des performances post-opératoires pour les deux types de SC. Elle ne semble pas avoir non plus d'action spécifique sur l'un des groupes expérimentaux. Ce fait doit être particulièrement souligné dans le groupe Pt; la structure lésée dans ce groupe semble participer à l'intégration de l'information visuelle, compte-tenu de ces données, nous aurions pu nous attendre à des déficits importants dans l'épreuve II (SC lumineux, voir discussion sur le rôle du Pt).

Dans l'ensemble des groupes, l'importance relative des facteurs : nature du SC et localisation de la lésion a été évaluée par une analyse de variance. La tableau II 8,montre que l'intéraction entre les deux facteurs est négligeable, de même que la part du facteur "nature du SC". Par contre, le facteur "localisation" de la lésion a une importance très significative ($P < 0,001$).

TABLEAU II 5

Analyse de variance - localisation Nature du Stimulus

	° de liberté	F	signification
Modalité sensorielle	1-95	0.28	N.S.
Localisation	3-95	12,5	p < .001
Interaction	3-95	2,1	N.S.

d) - Effet de coagulations doubles dans le N.Dorso Médian :

Cette expérience a eu pour but de compléter les informations sur les animaux dont les lésions étaient situées dans le noyau DM. En effet, les résultats précédents n'indiquent pas de troubles de la rétention du conditionnement après destruction dans la région du DM, mais nous avons souligné que les lésions, de taille identique à celles du CM et du Pt, laissaient intacte une plus grande partie du DM. C'est pourquoi, dans une autre série expérimentale de 30 rats avec un protocole identique à celui de l'expérience II, nous avons procédé à des coagulations bilatérales doubles du DM selon les plans stéréotaxiques suivants.

- A : 6 L : 0,5 H. : 5,4
- A : 5,2 L : 0,5 H : 4,9

Ces lésions avaient donc en principe un volume double de celles pratiquées dans le noyau Pt et le complexe CM-Pf, lors des expériences précédentes.

Le contrôle histologique nous a montré que les lésions effectuées étaient plus étendues dans le sens antéro-postérieur que les précédentes et représentaient une destruction du noyau Dorso-Médian, proportionnellement comparable à celle des noyaux Centre-Médian et Prétectal dans les expériences a et b.

Comme précédemment, nous avons tout d'abord comparé les performances pré et post-opératoires des animaux ayant atteint le critère de conditionnement déterminé.

Aucun déficit n'est apparu dans la rétention de la réponse étudiée. (Tableau II 5)

TABLEAU II 6

Comparaison des performances des animaux T et DM avant et après lésion

n	groupes	% de RC préopératoire	% de RC postopératoire	p
9	DM	89,86	96,25	N.S.
7	T	86,21	91,25	N.S.

La comparaison des rapports R respectifs des deux groupes (1,059 et 1,L67) ne permet pas de différencier les animaux lésés des animaux témoins. Cette expérience complémentaire nous amène à constater que des lésions étendues du noyau Dorso-Médian ne provoquent pas davantage de déficit dans la rétention de la réponse étudiée que des destructions de moindre taille. Ceci est en accord, également, avec les résultats de l'analyse de variance qui nous ont montré l'importance prédominante de la localisation par rapport à la taille, dans les effets de lésion du thalamus médian.

e) - Influence de la taille des lésions sur les déficits post-opératoires :

Malgré l'homogénéité des paramètres utilisés pour les coagulations, l'examen histologique a révélé des différences assez importantes dans l'étendue des lésions et nous a amené à réaliser une description graphique quantitative des destructions (Chapitre I, Section II - 3°).

1° - Corrélation entre la taille de la lésion et le déficit observé (mesuré par le rapport R) pour chaque groupe (rho de Spearman). Dans aucun des groupes une telle corrélation n'apparaît significative à $p = 0,10$ (cf.tableau II 6)

TABLEAU II 7

Corrélation entre taille des lésions et déficit

Groupes		signification	
CM	+.374	$p > 0,10$	N.S.
DM	-.046	$p > 0,10$	N.S.
Pt	+.310	$p > 0,10$	N.S.

2° - Analyse de variance permettant d'évaluer l'importance relative de la taille et de la localisation des lésions.

Pour cette étude, nous avons distingué deux classes de taille de lésions, à partir des estimations de volumes. Les résultats de cette analyse sont consignés dans le tableau II 7, où il apparaît que l'inter-action entre les deux facteurs n'est pas significative, de même que la part de facteur taille. Par contre, le facteur localisation joue là encore un rôle significatif ($p < 0,01$)

TABLEAU II 8

Analyse de variance. Localisation / taille des lésions

	° de liberté	F	signification
Localisation	2-37	7,09	$p < 0,01$
Taille	1-37	3,46	$p > .05$ N.S.
Interaction	2-37	3,24	$p > .05$ N.S.

La taille ne semble pas jouer un rôle très important, tout au moins dans les limites de taille caractérisant les lésions "correctes". D'autre part, l'expérience III montre que les lésions du noyau Dorso-Médian sont inefficaces, même lorsque leur taille est largement supérieure à celles qui, localisées dans le complexe CM-Pf, produisent de larges déficits. Ce qui permet d'éliminer un facteur "masse" ou extension de la lésion.

f) - Influence de la lésion sur la rapidité d'exécution du mouvement :

Nous avons systématiquement mesuré la latence des réponses de quatre groupes de rats : CM - T (sans lésion) Pt et DM (lésions de structures postérieures et antérieures au CM). Le tableau II 8, met en évidence que les rats CM présentent par rapport aux autres groupes des latences plus élevées pour des réponses de fuite (pendant l'application du choc électrique) aussi bien que pour les quelques réponses d'évitement (précédent le choc).

Tableau II 9

Moyenne des latences des réponses d'évitement ou de fuite des rats avant et après l'opération

	N	Latence RF en s.			Latence RE en s.			
		pré-opér.	post-opér.	Diff.	pré-opér.	post. opér.	Diff.	
CM	29	5,3	5,9	+ 0,6	2,6	3,1	+ 0,5	S $p<.01$
T	30	5,4	5,3	- 0,1	2,7	2,7	0	NS
DM	22	5,3	5,2	- 0,1	2,6	2,2	- 0,4	NS
Pt	24	5,5	5,4	- 0,1	2,7	3,0	+ 0,3	NS

La diminution de la rapidité d'exécution de la réponse par les rats CM ne nous semble pas due à une perturbation primaire des capacités motrices. En effet, l'observation des animaux en situation dans l'enceinte expérimentale, nous a permis de constater qu'ils se déplacent rapidement et même font plus de passages de la barrière entre les essais, que les rats des autres groupes (T, DM, Pt).

INTERPRETATION

Les résultats que nous avons obtenus montrent que l'importance relative des trois régions thalamiques étudiées est très inégale dans la rétention d'un conditionnement d'évitement actif. Les effets de lésions thalamiques médianes dépendent donc largement d'un facteur localisation.

A) Effets des lésions dans le Noyau Dorso-Médian sur le conditionnement

Les résultats que nous avons obtenus n'indiquent aucun déficit dans la rétention de la réponse d'évitement, même pour des lésions très étendues du DM.

Les performances post-opératoires depuis longtemps, chez le Singe, pour des tests de réponse retardée, alternée, ou de discrimination visuelle, à renforcement alimentaire, pendant l'acquisition et le réapprentissage (WALKER 1940, CHOW 1954, PETERS et coll. 1956) trouvent même une amélioration de la performance. Chez le chat, dans une situation d'évitement, ROBERTS et CAREY 1969, ne signalent pas de déficits.

Cependant, de très nombreux travaux font mention de déficits importants dans différents types d'apprentissage, chez le singe (SCHULMAN 1964), chez le chat (WARREN et AKERT 1960, ROBERTS et CAREY 1962, PECHTEL 1955), et surtout chez le rat où les lésions du DM produisent des déficits aussi bien dans des épreuves one-way que two-ways (VANDERWOLFF, 1963, THOMPSON 1963, OLTON et ISAACSON 1967) mais non dans une épreuve de type passif (DELACOUR 1969).

Nous allons essayer de mettre en évidence certains caractères susceptibles d'éclairer ces résultats contradictoires.

1°) rôle de la taille des lésions : dans les expériences de SCHULMAN(1963) de WARREN et ACKERT (1960), de VANDERWOLFF et de THOMPSON (1963), les lésions sont tellement étendues qu'elles englobent tout le complexe du thalamus médian et les déficits (peu importants) rapportés, peuvent être dûs à la destruction du complexe CM-Pf qui, dans nos expériences, provoque une forte perturbation d'un comportement conditionné.

2°) La durée de récupération après une intervention chirurgicale importante, est sans doute cruciale. Elle peut expliquer la discordance entre l'absence de déficit et de perturbation du comportement notés par ROBERTS et CAREY (1962), et par BRIERLEY et BECK (1958), dont les animaux ont plus d'un mois de repos, et les troubles nets décrits par PECHTEL et coll. (1955), une semaine après les lésions.

3°) La rapidité avec laquelle les animaux atteignent un critère préopératoire plus ou moins stable (indice de la difficulté des tâches imposées), intervient certainement sur la rétention post-opératoire du conditionnement. Ainsi il est difficile de comparer aux nôtres les résultats de PECHTEL (1958) car ils portent sur la rétention d'un ensemble complexe des tâches.

4°) On peut noter également dans nos expériences que la situation expérimentale simple est identique avant et après l'intervention chirurgicale, il n'en est pas de même dans certaines expériences concluant à des perturbations après lésions du DM. C'est le cas dans le protocole expérimental d'OLTON et ISAACSON : les animaux DM testés d'abord en absence de choc (extinction) montrent une amélioration sensible de leurs performances par rapport aux témoins, par contre ces résultats s'inversent dans le réapprentissage ultérieur avec choc. Il est interessant de noter à ce propos, l'effet perturbateur de chocs électriques intenses après lésions dans le DM, souligné par VANDERWOLFF (1963) pour le Rat ; chez le Chat, ROBERTS et CAREY (1963) parviennent à faire apparaître un déficit lorsque les sessions expérimentales de réapprentissage sont précédées par un test mesurant la rapidité de fuite sous l'effet d'un choc très intense et inévitable, donc par un stress de l'animal.

B) Effet des lésions du noyau pretectal

Nous avons pu mettre en évidence un déficit dans la rétention du test mais il apparaît peu important, comparé à celui obtenu à la suite des lésions dans le CM.

Ces données diffèrent sur un certain nombre de points de celles qui sont issues des travaux de THOMPSON :

- d'une part, les déficits sont moins massifs que ceux rapportés par THOMPSON et RICH (1963) bien que la situation expérimentale non complexe (absence ou présence de lumière), soit d'après ces auteurs de nature plus favorable à l'apparition des déficits.

- d'autre part, l'action spécifique différentielle du stimulus lumineux n'a pas été retrouvée dans ces expériences. Bien que le déficit, mesuré par le rapport des performances post-opératoires et pré-opératoires, soit plus net dans le cas du stimulus lumineux que dans celui du stimulus sonore, on ne peut cependant affirmer que cet effet est spécifique. En effet, c'est le niveau préopératoire plus élevé dans le test à SC lumineux qui introduit cette différence. Nous retrouvons la même différence absolue entre les performances pré et post opératoires pour le test à SC sonore

Les lésions que nous avons effectuées ne sont peut-être pas superposables à celles décrites par THOMPSON. Il existe, une assez grande confusion dans la nomenclature de la région postérieure du thalamus, suivant les auteurs et suivant le niveau phylogénétique considéré.

La zone que nous avons détruite est caudale et latérale par rapport au complexe CM-Pf et paraît correspondre à la région que SIMINOFF et coll. (1967) désignent sous le nom de Prétectal Antérieur. Il est possible que cette zone soit distincte de la zone prétectale ou du groupe postérieur dont parle THOMPSON. Cependant, c'est dans cette partie du complexe prétectal chez le Rat, que SIMINOFF a recueilli le plus d'unités répondant à des stimuli lumineux.

Dans cette même région, LIBOUBAN (1964) a décrit des réponses hétérosensorielles aux stimulations périphériques kinesthésiques, auditives, visuelles, et il n'est pas exclu que la voie descendante inhibitrice et spécifique dont nous discuterons à propos du CM, envoie un contingent de fibres à l'arrière du complexe CM-Pf, expliquant ainsi un déficit léger et non spécifique.

C) Effets des lésions du complexe centre-médian parafascisulaire

Le déficit provoqué par la lésion de cette région a été mis en évidence dans des épreuves d'acquisition ou de rétention chez le Rat, par de nombreux auteurs, pour des lésions, soit étendues (VANDERWOLFF 1962-63-65) soit limitées au Centre Médian ou au n.Parafasciculaire (CARDO 1961-65), et DELACOUR 1964-68). BOHUS et De WIED (1967) signalent que l'extinction d'un conditionnement d'évitement est plus rapide après destruction du n.parafasciculaire. Au contraire, la stimulation de cette structure (CARDO 1967) ,

provoque une amélioration des performances.

Il est interessant de souligner certains caractères spécifiques des effets de ces lésions.

1°) la rétention du conditionnement d'évitement est très fortement perturbée. Dans les expériences présentées et celles faites ultérieurement, le déficit est toujours significatif au seuil de $p < 0,001$ et le rapport moyen entre les performances post et pré-opératoires est de 0,63 .

2°) les lésions situées en avant ou en arrière de cette zone ne produisent pas les mêmes effets. Il est possible de déterminer dans le thalamus médian une localisation relativement précise pour de tels déficits.L'action "de masse" semble pouvoir être exclue puisque des lésions beaucoup plus importantes du n. Dorso-Médian dans le même test ne sont pas perturbatrices et que pour le complexe CM-Pf, la corrélation entre la taille de la lésion et l'ampleur du déficit, bien que positive, n'atteint pas le seuil de signification.

A ce stade de recherche, il est difficile de proposer une explication du rôle de cette structure thalamique médiane dans le conditionnement, néanmoins, les travaux anatomiques, électrophysiologiques et comportementaux peuvent donner une certaine assise à une hypothèse expliquant l'intervention du complexe CM-Pf dans un tel conditionnement.

Les travaux d'ALBE-FESSARD (1967), ALBE-FESSARD et DELACOUR (1968) mettent en évidence le rôle du CM dans l'intégration sous-corticale d'afférences hétérosensorielles multiples, indispensables à l'établissement d'un circuit sous-jacent pour un comportement conditionné. En particulier le contingent de fibres spino-thalamiques responsables des sensations nociceptives serait représenté à ce niveau, ce qui peut expliquer le déficit spécifique pour des épreuves à renforcement négatif.

Par ailleurs, le CM possède des relations anatomiques afférentes et efférentes avec les corps striés et reçoit des afférences en provenance des aires 4 et 6 du cortex cérébral et du cervelet par le bracchium conjonctivum ; (JUNG 1960, MAC LARDY 1948, KRIEG 1947, KUYPERS 1960, MEHLER 1966), ce qui en fait une plaque tournante d'un contrôle moteur descendant. La physiologie confirme de tels résultats et de nombreux auteurs ont montré l'action inhibitrice de la stimulation du CM sur la voie pyramidale ainsi que la modification des réponses évoquées dans le C.M. par la stimulation du n. Caudé, du Pallidum.

Toutes ces données ont permis de faire l'hypothèse d'une voie inhibitrice descendante du cortex vers la substance réticulée qui passerait dans une région caudale du thalamus médian (incluant le complexe CM-Pf et peut-être la région juste postérieure), expliquant ainsi les déficits qui, bien que modérés, ont été observés à la suite de lésions dans la région prétectale (HUGELIN et BONVALLET 1957).

Les résultats obtenus dans cette série expérimentale pourraient s'intégrer dans une conception assez générale faisant intervenir pour le maintien d'un conditionnement l'utilité d'un contrôle inhibiteur assurant une bonne sélection des réponses de l'animal. La lésion du CM-Pf, provoquerait la disparition d'un ajustement précis de l'animal à la situation, ainsi qu'une désorganisation dans le niveau d'activation compatible avec les exigences du test.

C H A P I T R E I I I

IMPORTANCE DE L'ETENDUE ET DE LA LOCALISATION DE LA LESION DU COMPLEXE CM - Pf DANS L'EXPRESSION DU DEFICIT MESURE PAR L'EPREUVE DE MOWRER-MILLER

INTRODUCTION

Dans le chapitre précédent, nous avons pu constater que la lésion de la partie centrale du thalamus provoquait des déficits dans la rétention du test de Mowrer-Miller, alors que les lésions situées en avant ou en arrière ne produisaient pas les mêmes effets. Nous en avons conclu à une certaine spécificité du rôle du complexe CP-Pf dans la rétention de ce test. La suite de nos expériences, que nous allons résumer dans cette partie de notre exposé, nous a révélé une importante variabilité des effets dûs à la lésion de la région Centre-Médian Parafasciculaire.

L a première hypothèse envisagée pour expliquer ces variations individuelles est en rapport avec la nature de la lésion. Etant donné que taille et localisation précise des lésions ne sont pas identiques chez tous les rats, un examen histologique minutieux pourrait-il faire apparaître une zone particulière de la région visée comme responsable des déficits les plus importants ?

Parallèlement, les résultats obtenus par les rats sont analysés en fonction de leur comportement naturel (activité spontanée, émotivité), ou acquis (niveau d'apprentissage), (Chap. IV). Pour des raisons de clarté d'exposé nous anticiperons pour la dernière partie de ce chapitre sur certaines notions qui ne seront démontrées que dans le chapitre suivant.

Nous évaluons l'importance des déficits dans la rétention du test en calculant le rapport entre les performances post-opératoires et pré-opératoires des derniers jours d'apprentissage, lorsque les performances moyennes atteignent un niveau stationnaire.

Nous appelons R ce rapport $\frac{\text{moyenne des performances post-opératoires}}{\text{moyenne des performances pré-opératoires}}$

R mesure donc le déficit ou l'amélioration éventuels. Le déficit est d'autant plus grand que R tend vers 0, par contre si R est supérieur à l' unité, il est l'indice d'une amélioration des performances.

Nous avons utilisé au cours d'une série d'expériences successives 240 rats mâles de souche Wistar C F, pesant environ 250 gr. au début de l'expérience.

L'épreuve utilisée est celle de Mowrer-Miller avec un SC lumineux. Nous avons adopté le protocole B décrit dans les techniques (Chap.I) Tous les animaux, après une durée d'apprentissage déterminée, subissent quelles que soient leurs performances pré-opératoires, l'électrocoagulation bilatérale de la région CM-Pf, selon les techniques et coordonnées décrites plus haut.

RESULTATS

Nous renvoyons au chapitre technique (paragraphe III) pour les explications concernant les diverses méthodes utilisées dans l'estimation de la taille et de la localisation de la lésion.

1°) Relation entre R et la taille de la lésion dans la région CM-Pf

Deux analyses ont été faites :

a) les rats ont été divisés en deux catégories selon la taille des lésions ; groupe A : lésions plus grandes que la moyenne
groupe B : lésions plus petites que la moyenne
l'analyse statistique montre que les R de ces deux groupes , ne diffèrent pas significativement.

b) nous avons procédé à une corrélation entre les rangs pour la taille et les rangs pour R. Nous avons pu constater que la corrélation était positive mais n'atteignait pas le seuil de probabilité requis ($p > 0,1$)

Ces résultats indiquent l'existence d'une certaine liaison entre la taille de la destruction et l'ampleur du déficit, mais cette relation est faible et interfère certainement avec d'autres facteurs.

2°) Relation entre R et la localisation de la lésion

En restant dans le domaine de l'histologie, on peut penser que ce qui détermine l'éfficacité de la lésion, ce n'est pas sa taille, mais plutôt sa localisation = la destruction d'une zone bien précise entraînant de grands déficits, alors que son maintien préserverait la rétention du conditionnement.

a) On a comparé l'importance des déficits à une localisation arbitraire en fonction du plan stéréotaxique déterminé pour procéder à la lésion. On a ainsi distingué des lésions hautes ou basses, médianes ou latérales, et antérieures moyennes ou postérieures, par rapport aux coordonnées A : 4,L : 1, et H : 4,2. La figure 12 montre que l'importance du déficit varie selon une distribution oblique dans le sens antéro-postérieur et dorso-vertical. Les animaux dont le déficit est le plus important sont porteurs de lésions qui se situent dans une région caudale et ventrale correspondant approximativement à la partie inférieure du complexe CM-Pf, au niveau du croisement des faisceaux habenulo-pédonculaire et latéral-dorsal. Le déficit décroit de part et d'autre de cette zone selon un axe qui vient d'être défini (Fig. 12).

Cependant, les variations ainsi mises en évidence ne sont pas d' une ampleur suffisante pour permettre d'établir une relation statistiquement significative (analyse de variance) entre l'importance de déficit et les régions ainsi délimitées.

b) D'autre part, selon la méthode décrite au chapitre I, nous avons répertorié le degré de destruction d'entités anatomiques définies, telles le noyau Centre-Médian, le Parafasciculaire, le tractus habénulo-pédonculaire, le tractus mamillo-thalamique,l'habénula, le IIIème ventricule, ainsi que des lésions partielles de structures adjacentes telles que le noyau Prétectal, la Zona Incerta, la partie médiane des lemnisques, les noyaux de la ligne médiane.

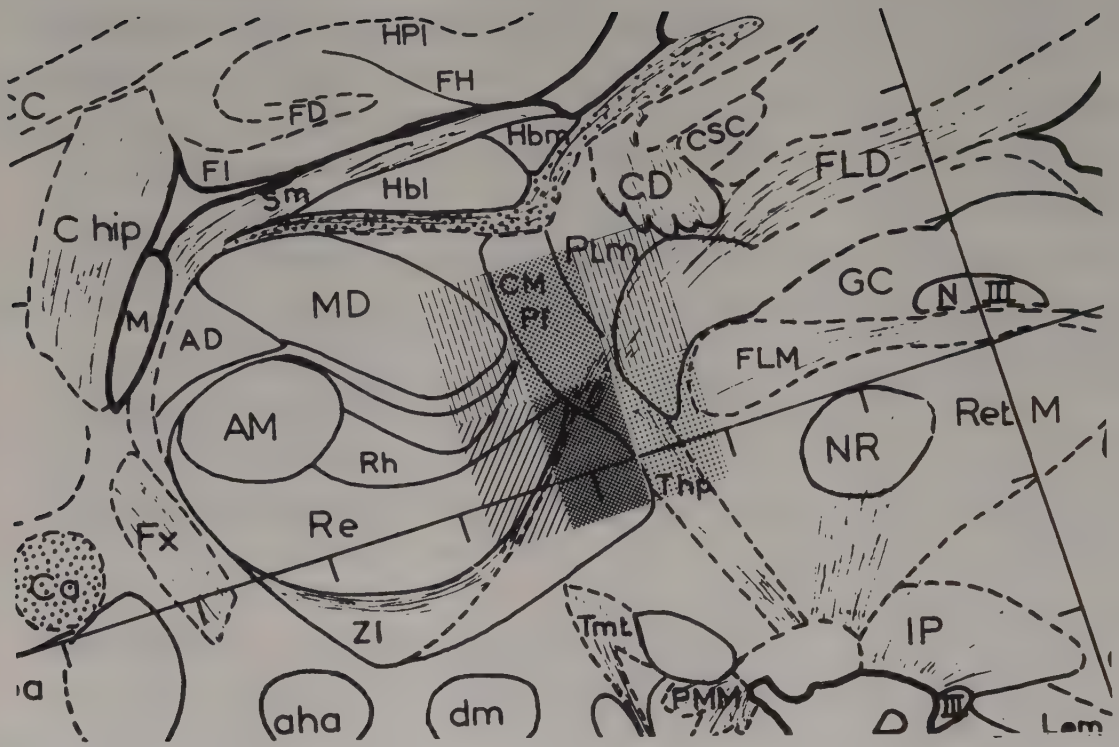


Fig. 12 : Coupe schématique située dans un plan parasagittal (L : 1). les zones dont la destruction provoque des déficits moyens plus ou moins importants. La zone est d'autant plus grisée que le déficit observé est important.

Pour faire ressortir d'éventuelles différences, nous avons opposé un groupe d'animaux dont R était inférieur ou égal à 0,350 (performances diminuées de 2/3) et un groupe d'animaux pratiquement non perturbés après la lésion (R compris entre 0,9 et 1,2) (voir chapitre technique).

Nous avons résumé les résultats dans le Tableau III 1.

Rats présentant un R faible (grand déficit)

G^{Pf}_{D}		CM		III V		I II V		Hb		THP		TMT		ZI		Lem		NLM		VPM		Pt		Hyp		
7	19	29	28	3	2	10	8	29	34	28	31	17	14	17	14	7	7	3	2	2	1	0	0	indices de destruction totaux
0,2	0,7	1	1	0,1	0,1	0,3	0,3	1	1,2	1	1,1	06	05	06	05	03	03	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	indices de destruction moyens

Rats présentant un R élevé (faible déficit)

G^{Pf}_{D}		CM		III V		I II V		Hb		THP		TMT		ZI		Lem		NLM		VPM		Pt		Hyp		
9	13	25	21	3	2	7	5	22	28	25	28	14	10	8	4	3	2	2	3	1	0	0	0	indices de destruction totaux
0,4	0,5	1	0,8	0,1	0,1	0,3	0,2	0,8	1,1	1	1,1	0,6	0,4	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0	0	indices de destruction moyens

Conclusions :

- la destruction de certaines régions (centre-Médian, n.parafasciculaire) semble associée à des déficits importants, mais réciproquement,leur maintien ne détermine pas l'absence de déficit - (comparaison des chiffres obtenus pour ces structures sur la ligne du haut et celle du bas).
- le calcul statistique (χ ?) ne nous permet pas de mettre en évidence une relation entre le déficit et une localisation particulière des lésions. Le χ 2 approche de la signification ($p < 0,10$) pour une région située à la base du complexe CM-Pf, à la hauteur des lemnisques, zone pouvant correspondre en partie, au moins, à la région de Forel.

c) Hypothèse de l'interruption des faisceaux :

Alors qu'il est relativement aisé de voir sur des coupes histologiques, si un amas cellulaire a été plus ou moins complètement détruit, il en va autrement pour des faisceaux de fibres. La difficulté de déterminer si un faisceau de fibres a été interrompu tient à leur structure (plus ou moins compactes et d'orientation valable) et d'autre part à la méthodologie histologique utilisée (coloration des corps cellulaires et plan de coupe frontal).

Nous avons envisagé la possibilité de l'interruption de quatre faisceaux de fibres se trouvant dans la région intéressée :

- le tractus habénulo pédonculaire
- le tractus mamillo-thalamique
- le faisceau longitudinal dorsal
- les lemnisques.

Le tractus habénulo pédonculaire, qui sépare le noyau Centre-Médian du noyau Parafasciculaire est systématiquement interrompu par la coagulation si elle est correctement placée. Il semble difficile d'imputer à sa seule destruction le déficit d'importance variable qui apparaît dans cette épreuve.

La direction oblique du tractus mamillo-thalamique, le place également dans l'axe des coagulations lorsqu'elles intéressaient les parties moyennes et antérieures, et nous pouvons dire que dans 70% des cas, ce faisceau était interrompu,alors que les déficits constatés variaient de R : 0,027 à R : 1,128.

En ce qui concerne le faisceau longitudinal dorsal (FLD), le problème était plus compliqué, en effet ce tractus situé dorsalement dans la région postérieure au niveau du noyau prétectal plonge vers l'avant, contournant postérieurement et ventralement la zone destinée à être coagulée. Il était donc très difficile d'apprécier si ce faisceau était interrompu ou non.

Pour tenter d'apporter un élément de réponse, nous avons fait subir à un certain nombre d'animaux, par ailleurs entraînés de façon identique dans le test de Mowrer-Miller, deux électrocoagulations bilatérales du FLD, destinées à interrompre le faisceau sans toucher à la région CM-Pf,les unes placées dans une zone dorso-caudale et les autres en avant du CM, ventralement Afin de délimiter le trajet du FLD, nous avons, au préalable, procédé à un examen hodologique sur 3 rats (coloration des fibres par la technique Pages, coupes frontales pour l'un et sagittales ou parasagittales pour les deux autres.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

TABLEAU III 2

Comparaison des résultats pré et postopératoires de rats témoins et porteurs de coagulations sur le trajet du FLD.

	n	moy. pré op.	moy. post op.	R	d
Rats FLD	12	62,5	65	1070	N.S.
Rats T	8	64,1	67,6	1050	N.S.
d		N.S.	N.S.		

On ne note aucune différence entre les performances pré et postopératoires des animaux lésés, ni entre les performances des rats T et E.

Il semble que l'interruption du seul faisceau longitudinal dorsal ne puisse provoquer un effet semblable à celui que l'on observe à la suite de la destruction de la région CM-Pf.

Les lemnisques ont été parfois atteints et les lésions rostro-ventrales qui comprennent leur destruction sont celles qui semblent le plus liées à la présence du grand déficit (χ^2 : 10,82, corrélation significative à $p < 0,001$). On peut néanmoins écarter l'hypothèse d'un déficit dû à l'interruption des voies spécifiques car des lésions importantes du VPL (DELACOUR 1967, LEJEUNE sous-presse) n'entraînent aucune perturbation dans les mêmes conditionnements.

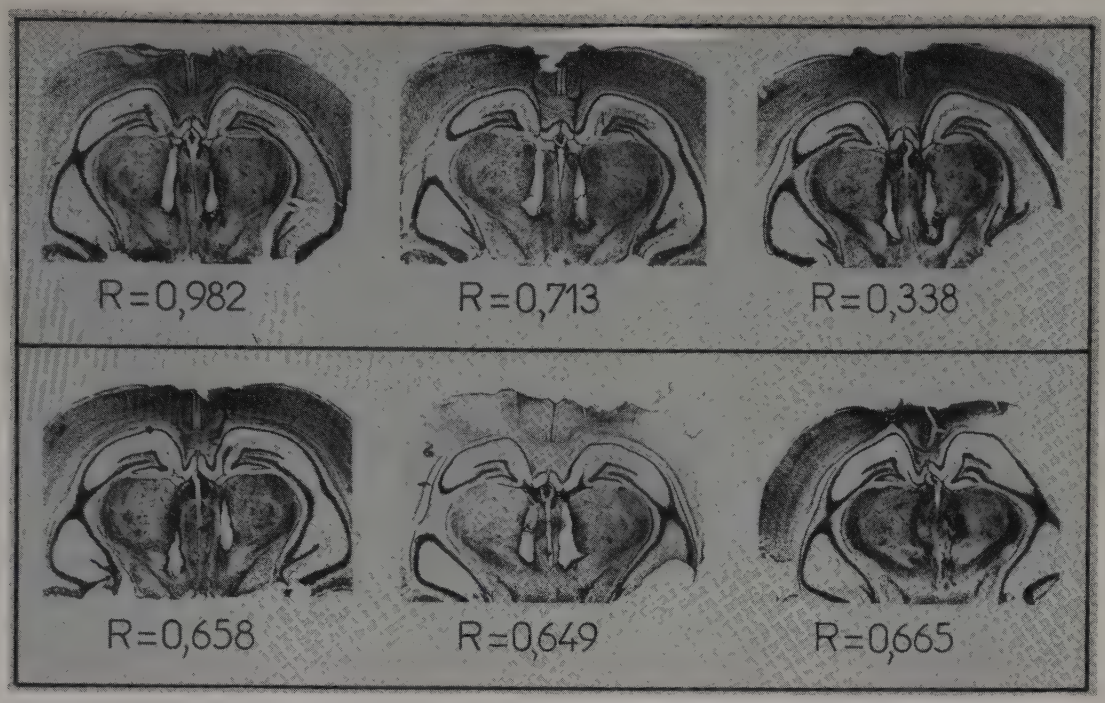


Fig. 13 : L'examen des coupes histologiques ne révèle pas de relation entre les lésions et le déficit dans le test de Mowrer-Miller.
Coupes du haut : des lésions dont taille et localisation sont comparables, sont associées à des déficits très variables (nul, moyen, important)
Coupes du bas : des déficits moyens sont observés après des lésions dont les localisations sont très différentes.

Conclusion

Nous pouvons constater, que l'ensemble de ces résultats portant sur l'étude d'une relation entre le niveau de performance post-opératoire et l'étendue ou la localisation de la lésion, ne permet pas de répondre de façon catégorique à la question posée au début du chapitre :

La région touchée par les coagulations comporte-t-elle un territoire limitée dont la lésion entraîne plus particulièrement des déficits ?

Pour illustrer les difficultés auxquelles nous nous sommes heurté en partant de cette analyse uniquement histologique, nous présentons dans les figures suivantes (13), deux séries d'exemples :

- dans l'un, à des lésions paraissant assez semblables correspondent des R. (rapports $\frac{\text{post-OD.}}{\text{pré-OD}}$) très différents.

- dans l'autre, des R. très voisins sont en relation avec des lésions d' apparences très différentes.

RELATION ENTRE L'EXTENTION DES LESIONS ET LE DEFICIT EN TENANT COMPTE DES FACTEURS PERFORMANCES PRE-OPERATOIRES et ACTIVITE SPONTANEE.

I) Classification

Dans ce chapitre, nous avons montré que la méthode d'étude par lésions, présentait des limites. En fait, il faudrait pouvoir arriver à se placer dans la situation idéale définie par Claude Bernard : " toutes choses étant égales par ailleurs"... Nous pensons aller dans cette direction en améliorant l'appréciation des caractéristiques individuelles des animaux. Pour cela nous tiendrons compte d'au moins deux variables du comportement pré-opératoire du rat : son niveau d'activité spontanée et la durée du surentrainement auquel il a été soumis. La démonstration de l'importance de ces deux facteurs est faite dans le chapitre suivant. Nous allons maintenant reprendre l'étude de la relation entre les particularités de la lésion et le déficit, mais après avoir classé les animaux selon ces deux critères supplémentaires.

a) niveau d'apprentissage :

4 groupes sont constitués,

A) rats ayant atteint + de 90% de RE en 4 jours
B) + de 70% et - de 90% de RE
C) + de 50% et - de 70% de RE
D) - de 50%

un groupe E rassemblait des animaux dont la fréquence de réponses correctes variait de 0 à 15% sans aucune évolution; nous l'avons éliminé de notre analyse puisque l'on ne pouvait parler d'apprentissage.

b) niveau d'activité spontanée :

Après avoir considéré la distribution des scores (totaux de 3 notes) pour chaque rat dans le test du labyrinthe, nous avons procédé à la classiffication suivante :

rats à activité moyenne (2) : classe comprenant le tiers des animaux et dont dont la moyenne est égale à la moyenne de l'ensemble.

rats peu actifs (1) : ceux qui ont une note inférieure à celles des précédents.

rats très actifs (3) : ceux qui ont une note supérieure.

Nous obtenons la répartition suivante :

TABLEAU III 3

	A	B	C	D	
(1)	18	14	12	12	$56_{33\%}$
(2)	13	14	8	21	$56_{33\%}$
(3)	5	11	12	28	$56_{33\%}$
	$36_{21,4\%}$	$39_{23,3\%}$	$32_{19,5\%}$	$61_{35,8\%}$	168

Ce tableau laisse apparaître la relation déjà observée sur laquelle nous insistons au chapitre suivant, entre activité spontanée et performance dans le test de Mowrer-Miller : les rats les plus actifs (1) ont en majorité de bonnes performances (A et B), et les moins actifs (3) se trouvent surtout dans les catégories C et D pour l'apprentissage .

Pour les catégories de rats comprenant le plus grand nombre de sujets nous avons procédé :

1) à une corrélation entre la taille de la lésion et le déficit

2) à une étude de la localisation de la lésion en fonction du déficit.

(pour ce travail, nous nous sommes servi de la technique d'évaluation des lésions à l'aide d'une grille (voir chapitre I).

Nous n'avons pas fait d'analyse des déficits pour le groupe D, car pour beaucoup, les performances pré-opératoires étaient tellement faibles que notre indice de déficit R, ne voulait plus rien dire.

2) Relation entre taille de la lésion et déficit

L'importance de la lésion est évaluée par le nombre de cases de la grille considérées comme recouvrant des parties lésées.

TABLEAU III 4

Corrélations entre la taille de la lésion et le déficit pour des rats appariés selon les performances et l'activité.

Groupes	N	r	signification
A1	18	+.535	p .02
B1	14	+.563	p .05
B2	14	+.582	p .05
C3	11	+.601	p .05

La corrélation entre déficit et taille des lésions est positive et significative. On peut constater ici que le fait d'avoir regroupé des animaux selon leurs performances et leur typologie, a permis de mettre en évidence clairement une relation qui n'apparaissait pas auparavant, car l'interaction des facteurs était trop importante.

L'étude plus poussée des déficits à l'intérieur d'un groupe homogène et leurs comparaisons nous apporte encore des résultats intéressants : si nous comparons les résultats des groupes A1 (rapides dans l'apprentissage et le labyrinthe) et C3 (lents dans les deux cas), nous constatons qu'un déficit moyen est obtenu par une lésion plus grande pour A1 que pour C3.

Pour éliminer l'interaction entre niveau d'activité spontanée et d'apprentissage, nous avons regroupé tous les rats à grande activité (1) d'une part et tous les rats peu actifs (3); la figure 14 nous montre que la distribution des points servant à la corrélation entre taille et déficit, n'est pas identique dans les deux cas. L'activité spontanée préopératoire est donc bien un facteur responsable de l'importance du déficit post-opératoire et ceci indépendamment du niveau d'acquisition de l'apprentissage.

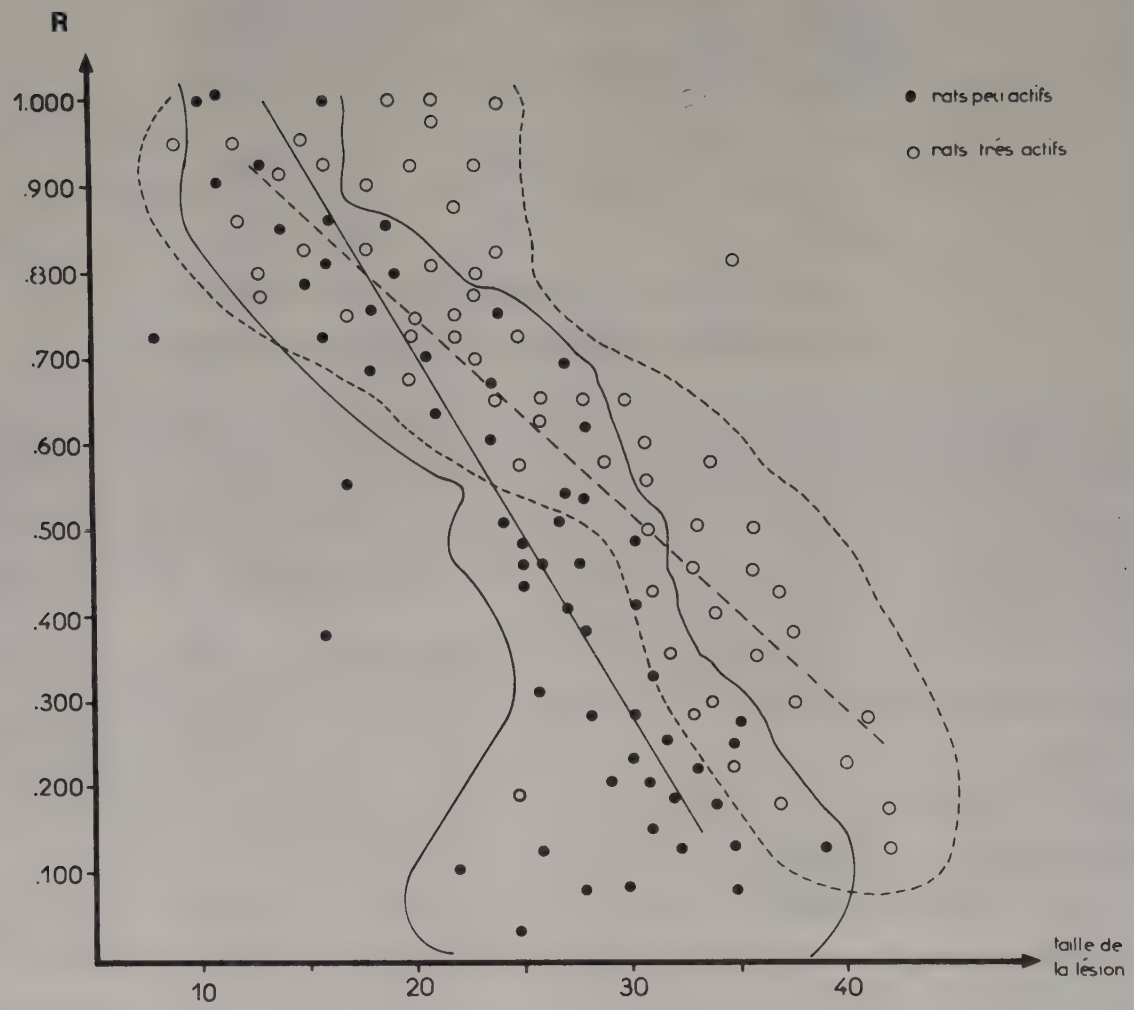
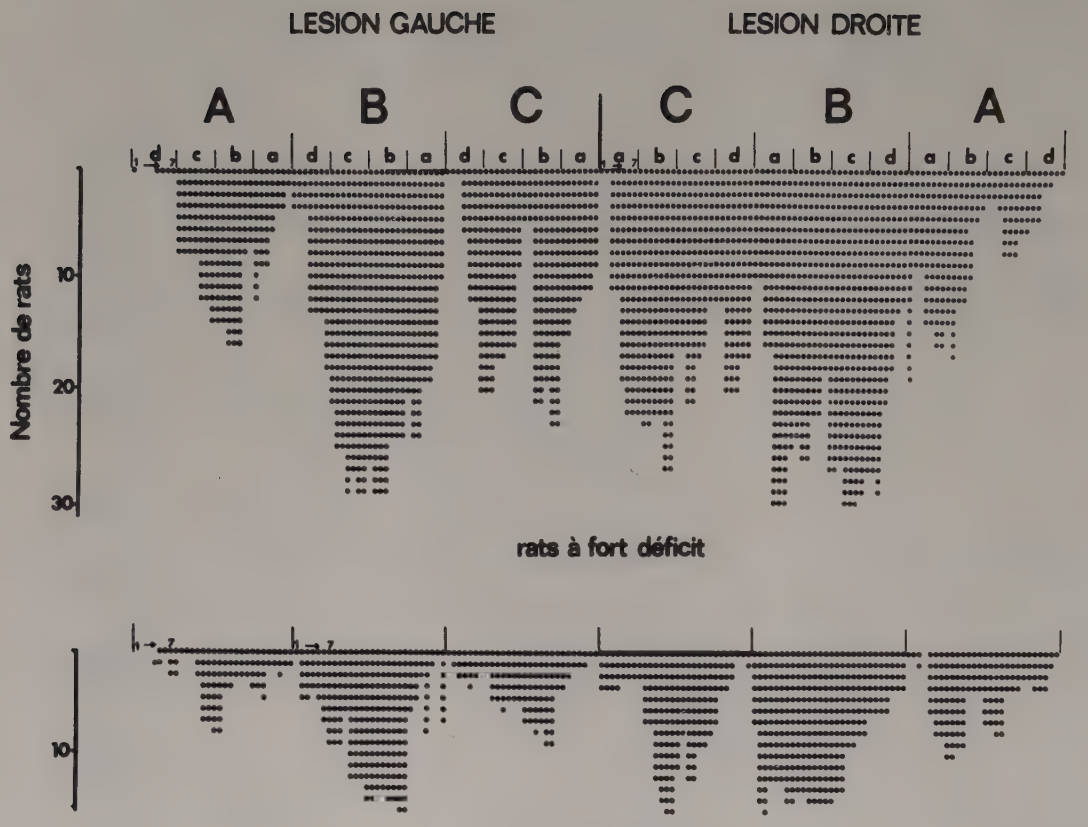
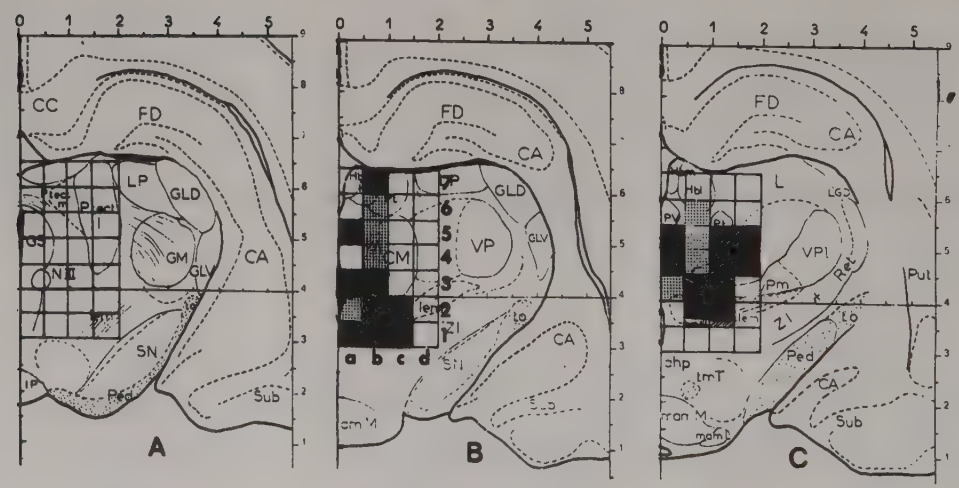


Fig. 14 : Représentation graphique de la corrélation entre la taille de la lésion (en abscisse) exprimée en nombre d'unités cubiques détruites, le déficit mesuré (en ordonnée) par le rapport R. On peut noter que pour un déficit analogue, les rats peu actifs (points noirs) avaient une lésion moins importante que les actifs (points blancs).


LESION GAUCHE
LESION DROITE
A B C C B A
Nombre de rats
10
20
30
rats à fort déficit
10
rats à faible déficit


CC
FD
LP
GLD
GM
GLV
CA
SN
Ped
Sub
A
FD
CA
GLD
VP
GLV
CM
SN
CA
B
FD
CA
L
LGD
VPl
Pm
Put
Ped
CA
Sub
C

3) Relation entre localisation de la lésion et déficit

Nous avons regroupé les animaux dont le déficit est égal ou supérieur à la moyenne de chaque groupe homogène, et reporté pour chacun la localisation de la lésion telle qu'elle a été codifiée. Comme l'illustre la figure 15, nous nous proposons de voir parmi les 168 cases de la grille, celles qui sont les plus souvent répertoriées chez des rats à déficit important.

Fig. 15 : Analyse de l'étendue et de la taille des lésions chez des rats à fort et faible déficit dans les performances mesurées par le test de Mowrer-Miller après lésion du complexe CM-Pf.

En haut : La région thalamique comprenant le CM-Pf est divisée en cases cubiques ou unités de 0,5 mm de côté. Chacune d'elles est représentée par trois coordonnées :
antériorité : A ou B ou C, (3,5 - 4 - 4,5)
latéralité : a, b, c, ou d
et hauteur : 1, 2, 3, 4, 5, 6, ou 7
les différentes combinaisons possibles sont représentées pour les deux côtés en haut de la figure :
en ordonnée, nous avons superposé tous les cas dans lesquels un rat présentait une destruction dans une unité.
Noter que la répartition des régions les plus souvent lésées, est identique pour des rats à faible ou fort déficit ; par contre le nombre total des unités détruites est beaucoup plus important chez les rats à fort déficit.

En bas : Répartition des unités le plus souvent détruites chez les animaux à fort déficit :
en noir (30 rats)
en hachuré (plus de 25 rats)
en grisé (plus de 20 rats).

Les endroits les plus souvent touchés sont les suivants :

1) C : a3-a5 b5-b6
   B : b5-b6

2) C : a6-b2-b3-b4
   B : a5-b2-b3-b4

3) C : a7-b1-b7-c6-c7
   B : a3-a4-a6-c3-c4-c5-c6-d3-d4

Les lésions provoquant les déficits les plus importants se situent dans les plans antérieurs ou moyens (B et C), elles sont basses surtout médianes pour le plan le plus antérieur et plus latérales dans le plan moyen (A : 4).

La même analyse a été réalisée pour les animaux dont les lésions sont peu efficaces.

Nous obtenons une topographie plus précise que lors des analyses précédentes mais le problème d'une localisation particulière à l'intérieur du complexe CM-Pf n'est pas résolu . En effet nous retrouvons chez des rats ayant peu de déficit des destructions identiques à celles des animaux très perturbés et le nombre des exceptions est trop important une fois de plus pour nous permettre de conclure.

A l'issue de ce travail d'analyse histologique et après avoir essayé d'éliminer des facteurs d'interférence nous pouvons admettre que,
1) plus la lésion dans cette région CM-Pf est grande plus le déficit est important
2) il est impossible de mettre en évidence une relation directe entre la la localisation différentielle des lésions dans le CM-Pf et la variabilité observée dans l'expression du déficit post-opératoire

INTERPRETATION

Dans ce chapitre, nous avons exposé une série d'expérience réalisées en vue d'établir une relation satisfaisante entre l'importance du déficit dans l'épreuve de Mowrer-Miller et la nature de la lésion entraînée par l'électrocoagulation. Nous avons été amené à considérer d'autres facteurs de l'expérience afin de restreindre la variabilité notée dans cette analyse histologique.

- Relation entre le déficit des animaux et l'étendue de la lésion :

Les résultats obtenus sont dans l'ensemble négatifs. Il nous a été impossible de montrer une relation stable entre l'importance du déficit dans cette épreuce et la taille des lésions observées sur les coupes histologiques. Les tentatives faites pour essayer de localiser une zone particulièrement liée au déficit à l'intérieur de la région que nous avons circonscrite dans le 2ème chapitre, ne sont pas davantage couronnées de succès.

Il nous paraît important de souligner ce résultat. Presque tous les auteurs qui ont pratiqué la technique des lésions avec des tests comportementaux, indiquent incidemment, au cours d'un article, ou bien font état lors de discussions orales, de cette gêne que représentent les variations individuelles de comportement à la suite de lésions apparaissant comme identiques (THOMPSON, 1963 VANDERWOLFF, 1963, LEJEUNE 1971, DANTZER 1971 FEENEY et coll. 1970) pour nous limiter à la littérature sur le rat.

Nous avons cru pouvoir nous attaquer à ce problème, étant donné le nombre d'animaux que nous pouvions comparer. Une des explications avancées pour expliquer les variations des résultats obtenus par la méthode des lésions est la "nature transitoire des effets à la suite de la majorité des lésions sous-corticales" (ADEY 1962). BRADY et NAUTA en 1955 et ADAMETZ en 1960, ont mis en évidence ce fait. Nous pouvons éliminer un tel facteur de variation de notre étude, car il s'agissait d'animaux du même âge, soumis à un protocole identique, le moment de la lésion et de la perfusion étant fixes par rapport au début de l'expérience.

Jusqu'à présent, aucune des techniques d'évaluation de la taille et surtout de localisation des lésions n'est parfaite. Celles que nous avons utilisées n'échappent pas à la critique.

La quotation en 3 points du degré de destruction d'un noyau ou d'une région cérébrale n'est certes pas aisée ; par ailleurs, la part de subjectivité est bien grande lorsqu'il s'agit de décider à la périphérie de la lésion si l'on classe tel carreau de 0,5 mm de côté dans la zone détruite ou intacte.

Nous opposerons deux arguments à ces critiques :

1) Trois chercheurs différents ont participé partiellement au dépouillement de ce travail. Les feuilles de résultat obtenues à l'"aveugle" se sont trouvées étonnamment semblables aux nôtres. Il semblerait donc que l'on puisse parler d'une certaine constance dans la perception spatiale des lésions.

2) L'association de trois techniques différentes dont les principes d'analyse sont variés nous a paru représenter une certaine garantie contre la subjectivité.

C'est pourquoi les premiers résultats négatifs obtenus ne nous ont pas découragé, mais nous ont orienté vers l'exploration d'autres facteurs non anatomiques, dont l'importance pour le comportement pré et post-opératoire des animaux pourrait se traduire par une interférence avec les effets des lésions.

Reprenant les mêmes données après avoir classé les animaux en séries plus homogènes, nous avons trouvé des résultats beaucoup plus clairs :

1°) une corrélation entre la taille de la lésion et le déficit

2°) l'absence d'une localisation fonctionnelle à l'intérieur du CM qui, cette fois, peut difficilement être attribuée à des facteurs parasites.

Nous avons constaté l'interdépendance des facteurs qui peuvent apparaitre dans un comportement et la nécessité pour l'expérimentateur de les contrôler pour obtenir des résultats.

C H A P I T R E I V

IMPORTANCE DE FACTEURS INDIVIDUELS PRE-OPERATOIRES DANS LA VARIABILITE DES PERFORMANCES MESUREES PAR LE TEST DE MOWRER - MILLER

INTRODUCTION

Le déficit moyen des rats porteurs de lésions CM-Pf est très important puisque le rapport entre performance pré et post-opératoire est de 0,597 (environ deux fois moins de réponses conditionnées dans le retest que dans les dernières séances d'apprentissage). Par contre, les fluctuations individuelles sont considérables, certains rats étant incapables de donner une seule réponse correcte et d'autres ne semblant absolument pas perturbés par une lésion dont la position pouvait être considérée comme correcte d'après les critères histologiques que nous avons exposés plus haut.

Il nous a paru intéressant de ne pas négliger ces fluctuations individuelles mais, au contraire, d'essayer de les analyser afin de mieux comprendre l'importance de l'intégrité de cette structure thalamique médiane dans la rétention d'un apprentissage.

La variabilité de R ne peut être expliquée de façon satisfaisante par des variations portant sur la taille ou la localisation des lésions. C'est pourquoi nous avons pensé qu'il pouvait exister des caractéristiques individuelles, propres à chaque rat, qui, ayant leur propre influence sur les déterminants du niveau post-opératoire viendraient accentuer oudiminuerles performances, en rendant très difficile sinon impossible une analyse exclusivement anatomique. C'est ce qui a été mis en évidence dans le chapitre précédent.

Nous avons étudié plus particulièrement, parmi les caractéristiques individuelles le niveau de performance pré-opératoire et l'activité spontanée, car il est relativement aisé de les quantifier. Une partie de ce chapitre est consacré à la mise en évidence de ces relations entre performances pré-opératoire - activitée spontanée - performances post-opératoires ; nous sommes également intervenus pour modifier artificiellement ces caractéristiques ou pour accentuer leur importance par des regroupements des animaux selon des critères déterminés, afin de clarifier des hypothèses concernant ces relations.

Les résultats rapportés ici proviennent des mêmes expériences que dans le chapitre III, nous y renvoyons donc pour le protocol expérimental.

1°) Influence du niveau de performances pré-opératoire sur les performances après lésion

a) Mise en évidence :

La relation existant entre les performances pré et post-opératoires apparaît sur les diagrammes représentés dans la figure 16.

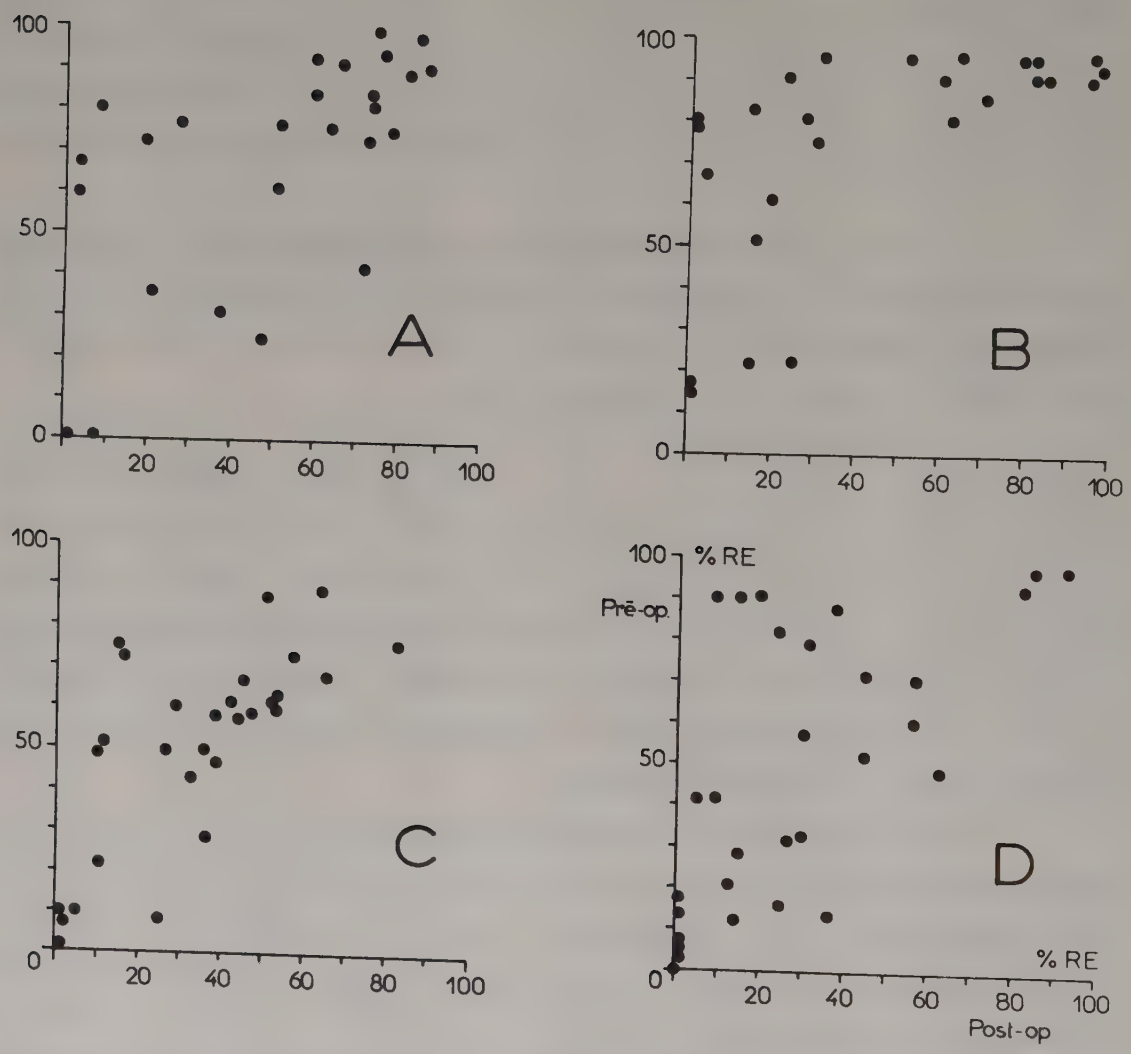


Fig. 16 : Représentation graphique des corrélations entre les pourcentages de réponses pré et post-opératoires au cours de 4 expériences (les valeurs des corrélations se trouvent dans le texte).

b) Généralité du phénomène :

Dans toutes les expériences que nous avons faites en utilisant le test de Mowrer-Miller, nous avons calculé de telles corrélations, le tableau suivant montre qu'elles sont toutes positives et significatives.

TABLEAU IV - 1

Corrélations entre les performances pré et post-opératoires pour les rats dans les différentes expériences réalisées.

Expérience	n	r	r_c	signification	Nb. jours d'apprent.	Rapidité d'acquisit. moyenne
MMA 6 et 7	13	+.570		$p<0,05$	variable	élevée
MMA 8 (a)	26	+.701	+.606	$p<0,001$	9	"
MMA 9 (b)	28	+.697	+.748	$p<0,001$	"	"
MMA 10 (c)	28	+.686	+.690	$p<0,001$	4	"
MMA 11 (d)	29	+.651	+.529	$p<0,01$	9	faible
MMA 13	30	+.645		$p<0,01$	4	"
MMA 14	28	+.681		$p<0,001$	13	"
MMA 16	29	+.672		$p<0,001$	13	"

Cette corrélation entre niveaux pré et post-opératoires demeure stable dans des conditions variables :

1) Cette relation ne semble pas affectée par des facteurs tels que la durée de l'expérience ou le niveau pré-opératoire moyen des animaux. Ceci est illustré par le graphique de la figure 17, qui présente les performances quotidiennes pré et post-opératoires de 4 séries expérimentales, dont deux semblables (A et B) pour lesquelles les animaux ayant subi un apprentissage pendant 9 jours ont des performances moyennes identiques. Les animaux du groupe C, font l'épreuve pendant 4 jours. Les rats "D" ont 9 jours d'apprentissage, mais la courbe moyenne qui représente leur apprentissage est significativement inférieure à celle des groupes A, B , et C. Malgré ces différences les corrélations entre les performances individuelles pré et post-opératoires sont semblables.

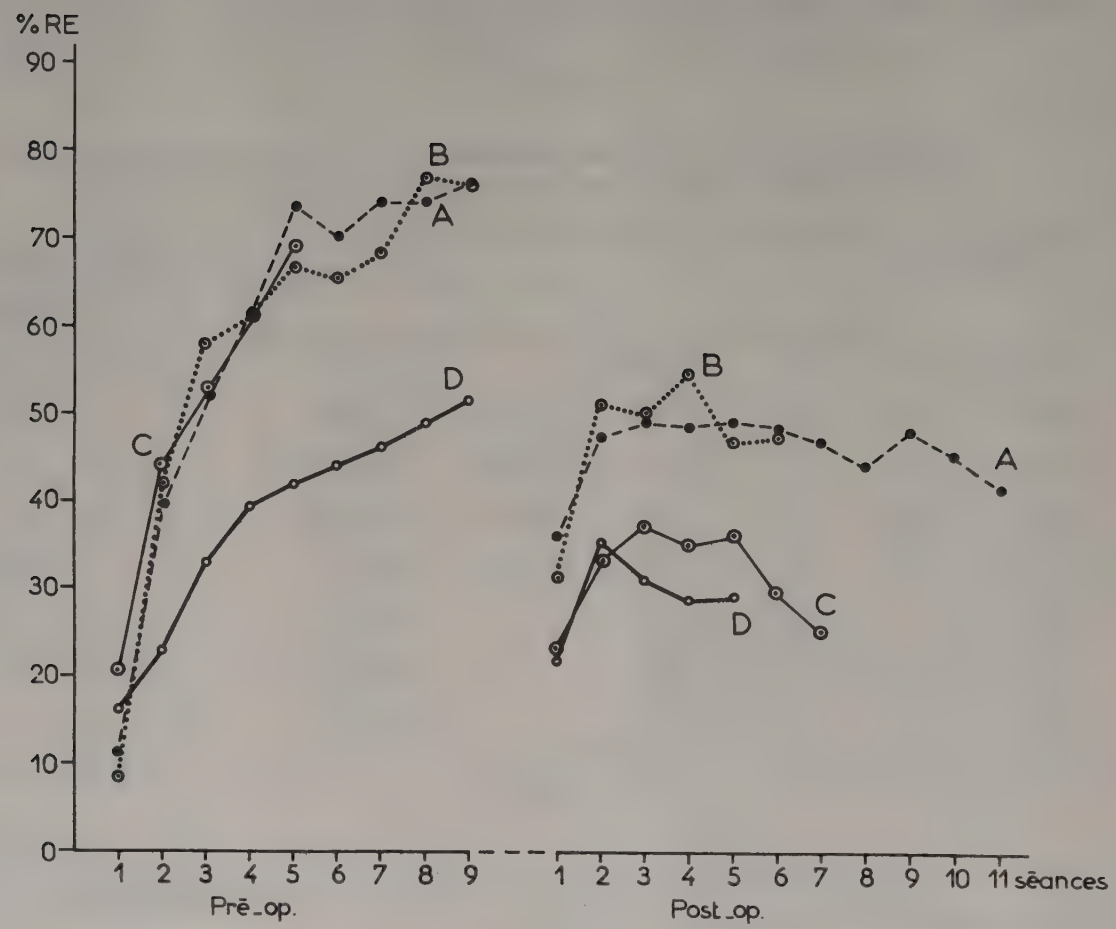


Fig. 17 : Evolution des performances post-opératoires de quatre groupes de rats. Dans les séries A et B, les rats dont les courbes d'apprentissage sont semblables ont eu la même durée d'entrainement (9 jours). Les rats C n'ont eu que 4 jours et les D présentaient une courbe pré-opératoire différente de A et B.

2) Les calculs faits après avoir extrait les résultats des animaux qui étaient incorrectement lésés, ne diffèrent pas des précédents (voir tableau IV 1 -rc -). On peut donc affirmer que la valeur de l'indice R est beaucoup plus dépendante des résultats pré-opératoires que de la localisation ou de l'étendue de la lésion.

c) Influence au niveau individuel des performances pré-opératoires

La corrélation que nous avons mise en évidence nous permet de dire que les animaux apprenant le plus rapidement et le mieux présentent moins de déficit à la suite de la lésion de la région CM-Pf, et réciproquement.

Nous avons procédé, à l'intérieur de chaque expérience, au classement des animaux en fonction de leurs performances dans l'apprentissage de l'épreuve de Mowrer-Miller.

Pour obtenir ce classement en 4 groupes : I, II, III, et IV, nous avons tenu compte d'un certain nombre d'éléments :

- Nombre de chocs reçus durant l'expérience
- performance moyenne des trois derniers jours
- performance des rats au 4ème jour d'apprentissage
- nombre de jours nécessaires pour obtenir un score de 70% de RC.

Chacun de ces critères utilisé indépendamment permettait de classer les rats en 4 catégories. Nous avons pu constater que l'utilisation de l'un ou l'autre des critères, n'entraînait pas de variation dans le classement, et nous avons pu ainsi constituer des groupes d'animaux homogènes se retrouvant dans les expériences successives. Pour illustrer ce point, la figure 18 représente les moyennes des performances des groupes I, II, III et IV, dans les expériences A et B (MMA 8 et 9). Les performances post-opératoires des animaux sont significativement inférieures et de plus, le même ordre des groupes se retrouve après la lésion (ce qui est une confirmation de la corrélation pré et post-opératoire décrite plus haut. Ce regroupement nous fait apparaitre en outre que le déficit relatif n'est pas identique pour les 4 groupes (analyse de variance significative $p < 0,05$).

Les animaux du groupe III qui atteignent un niveau de performances correct mais dont l'apprentissage a été plus long et irrégulier, ont un déficit significativement plus grand que ceux des groupes autres (t de Student $p < .01$).

Nous avons cherché à savoir si le facteur déterminant de cet effet était la durée générale de l'apprentissage ou s'il s'agissait de l'allure de la courbe d'apprentissage caractérisée par le nombre de jours nécessaires pour atteindre un certain niveau.

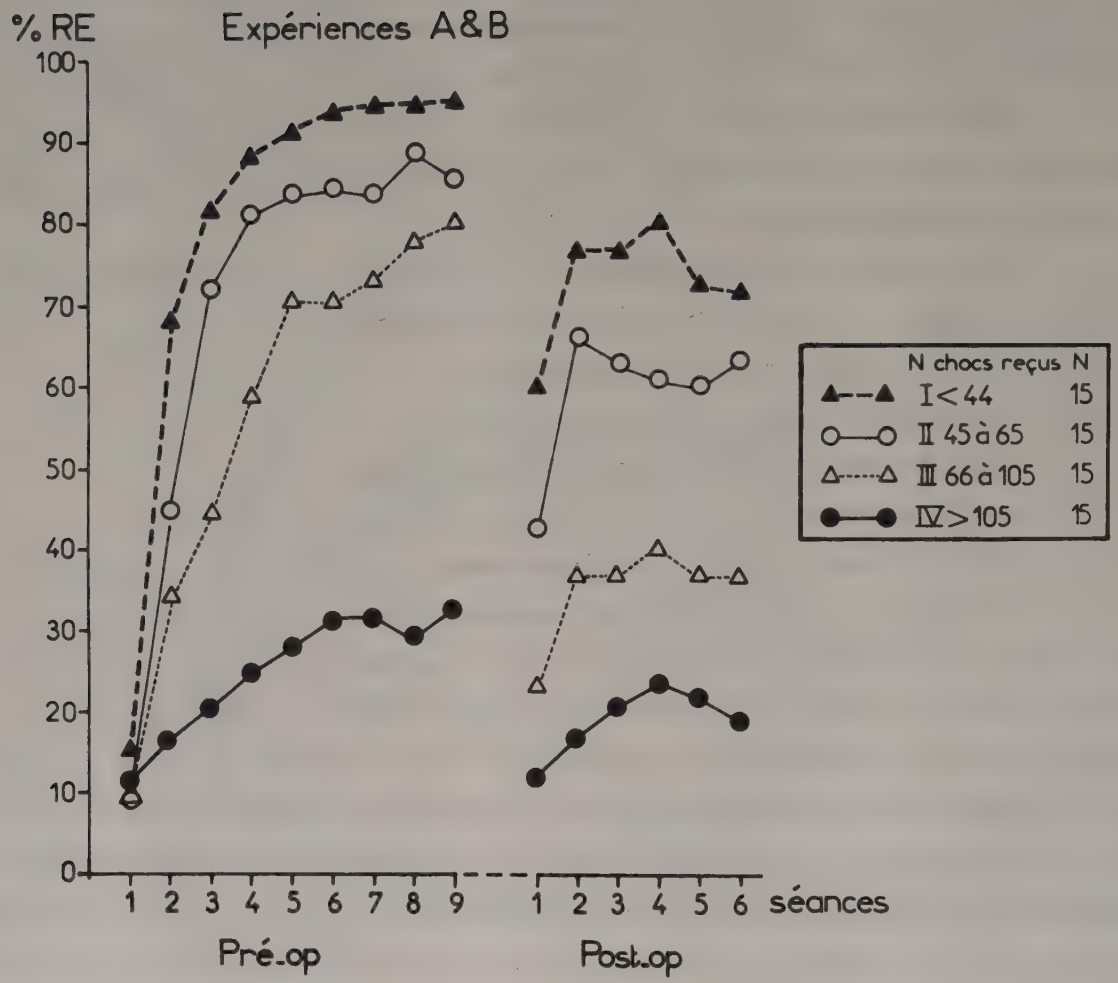


Fig. 18 : Evolution post-opératoire du nombre de réponses conditionnées de rats groupés selon leurs performances post-opératoires.
En abscisse : nombre de jours d'apprentissage ou de retest
En ordonnée : pourcentage moyen de réponses conditionnées par séances.

L'analyse de variance effectuée à partir des données concernant la figure 15, nous indique que les résultats des 4 groupes sont différents au seuil $p < 0,05$ et que le déficit des rats de l'expérience C (4jours d'apprentissage) est plus important que celui des groupes A et B. Leurs performances post-opératoires sont identiques à celles des rats de l'expérience D , où les performances pré-opératoires moyennes sont nettement inférieures alors qu'ils ont eu 9 jours d'apprentissage comme dans a et b.
Les $R\left(\frac{\text{rapports postopératoires}}{\text{préopératoires}}\right)$ sont les mêmes pour les rats A, B, et D.

Etant donné que vitesse d'apprentissage et performances terminales sont étroitement liées, il est difficile de trancher de façon absolue pour savoir si le facteur important dans la détermination d'un déficit est représenté par la lenteur individuelle d'apprentissage ou l'absence de surentraînement. Néanmoins, les résultats que nous avons rapportés, nous paraissent témoigner de l'importance de l'intégrité de la zone CM-Pf dans les premières phases de l'apprentissage . En effet, les animaux qui subissent cette électrocoagulation alors que leurs performances se sont stabilisées depuis quelques jours, présentent des déficits significativement inférieurs à ceux d'animaux qui sont dans la phase ascendante de l'apprentissage.

7°) Relation entre les performances au test et les mesures d'activité spontanée

Afin de découvrir une relation éventuelle entre la variation de R et des modifications de l'activité non conditionnée des rats, des mesures de l'activité spontanée des animaux ont été systématiquement faites au début de chaque expérience (cf. chapitre techniques). Il nous a été possible d'effectuer des calculs de corrélation pour chaque expérience entre les performances terminales de l'apprentissage et l'activité dans le labyrinthe sans impasse ou le couloir à cellules photoélectriques et également entre ces deux épreuves d'activité.

TABLEAU IV - 2

Corrélations entre les mesures d'activité spontanée et les performances.

Exp.	N	performances/ labyrinthe		performances/ couloir		labyrinthe/ couloir	
		r	signification	r	signification	r	signification
MMA 2) MMA 3 (	30 30	+.393	S (p > .001)	+.325	S. (p > .05)	+.469	S (p..001)
MMA 5	30	+.453	S (P > .002)	+.346	S (p > .05)	+.488	S.(p .001)
MMA 6) MMA 7(	40 40	+.483	S. (p > .001)	+ 316	N.S.(p < .1)	+.413	S.(p .05)
MMA 8) MMA 9(	30 30	+.512	S. (p > .001)	+.101	N.S.	+.302	S.(p .01)
x MMA 10	30	+.181	N.S.	+.113	N.S.		
xx MMA 11	30	- 303	S (p > .01)				

x 4 jours de test seulement

xx groupe d'animaux à apprentissage très lent.

La figure 19 montre un exemple d'illustration graphique de cette corrélation entre activité spontanée et performances pré-opératoires dans le test de Mowrer-Miller.

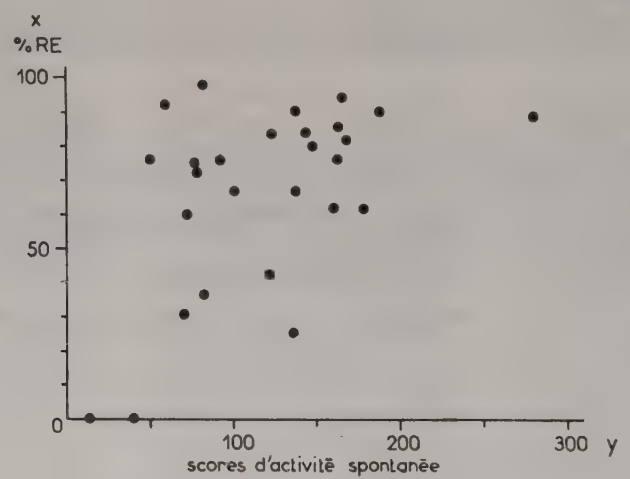


Fig. 19 : Nuage de points représentant la corrélation entre l'activité spontanée (labyrinthe) et les performances moyennes des 3 derniers jours d'apprentissage dans l'expérience MMA 8 .

L'examen de ce tableau fait apparaître :

1° - une corrélation positive élevée mais loin d'être parfaite entre les deux tests d'activité utilisés : sans doute est-ce dû au fait qu'ils ne mesurent pas exactement les mêmes aspects de l'activité spontanée.

2° - entre les performances d'apprentissage et le test- "labyrinthe", une corrélation positive dont le degré de signification varie selon l'expérience. Par contre, les performances dans le "couloir" ne présentent pas une relation stable avec le niveau et la vitesse d'apprentisage.

Les rats qui franchissent le plus de portes dans le labyrinthe sont aussi ceux qui ont les meilleures performances dans l'apprentissage de l'épreuve de Mowrer-Miller.

3°) Relation entre l'activité dans le labyrinthe et les performances post-opératoires dans le test de conditionnement .

Ayant établi une relation entre les performances pré-opératoires l'activité spontanée mesurée dans le "labyrinthe", nous avons essayé de voir si les performances après la lésion étaient en rapport également avec le niveau d'activité spontanée pré-opératoire des rats.

TABLEAU IV - 3

Corrélation entre l'activité spontanée mesurée dans le labyrinthe et les performances post-opératoires dans le test de Mowrer-Miller.

Exp.	N	r	degré de signification
MMA 8	26	+.404	p .05
MMA 9	28	+.448	p .02
MMA 10	28	+.520	p .01
MMA 11	29	+.427	p .05

Nous pouvons déduire de ce tableau que les animaux les plus actifs dans le "labyrinthe", présentent des performances post-opératoires meilleures dans le test de Mowrer-Miller. Ce fait pourrait être une conséquence indirecte de la liaison existant, d'une part, entre activité et performance pré-opératoire, et, d'autre part, entre performance pré et post-opératoires.

Une expérience complémentaire nous a permis de préciser ce point. On sait que l'injection de drogues excitantes de type amphétaminique produit à la fois une élévation de l'activité spontanée et une amélioration des performances dans des tests pouvant atténuer les déficits liés à la destruction du CM-Pf (CARDO et VALADE, 1965) ou d'autres régions du diencéphale (CARDO et FAURE, 1965 ; KRIECKHAUS, 1965).

Nous avons constitué deux groupes de rats : l'un (A) est soumis à l'injection d'un excitant dérivé de l'amphétamine[Φ] (dont les effets stimulants sur l' activité avaient été préalablement testés) 5 minutes avant la séance quotidienne d'apprentissage, l'autre (B) reçoit une quantité identique de solvant. Huit jours après la coagulation, les deux groupes sont retestés après avoir reçu dans des conditions identiques aux précédentes, uniquement une dose de solvant. Le tableau VI montre que la différence entre les performances des deux groupes s'est maintenue et même accentuée en l'absence de tout excitant après la coagulation.

TABLEAU IV - 4

Performances avant et après lésion de rats ayant subi ou non des injections de psychoanaleptiques durant l'apprentissage.

	N	Scores pré-opératoires	Scores post-opératoires	Différence
Groupe A	8	72% RE	33% RE	S. ($p<.001$)
Groupe B	8	51% RE	9% RE	S ($p<.001$)
Différence		S ($p < .10$)	S ($p < .05$)	

Φ - S 1694 des Laboratoires Servier : Chlorhydrate de l'acide (10-11) dihydrodibenzo (a-d-) cycloheptatrien 5 yl amino 7 peptanoïque.

Sans avancer d'hypothèses explicatives, nous constatons ici, à nouveau, l'influence du niveau des performances pré-opératoires sur l'ampleur du déficit post-opératoire. Ces rats, peu actifs, atteignaient en moyenne 50% de réponses d'évitement et le retest post-opératoire révèlait des performances inférieures à 10%. L'injection d'une substance stimulante provoque une élévation de l'activité spontanée et aussi celle des scores d'apprentissage pré-opératoire (+ de 70%). La conséquence de cette amélioration artificielle se traduit par des résultats post-opératoires significativement plus élevés que chez les témoins.

DISCUSSION

I° - Influence des performances

Pour chacune des expériences, nous avons retrouvé une relation importante entre le niveau pré et post-opératoire. Les rats dont les performances étaient les meilleures pendant l'apprentissage, étant le moins perturbés par l'effet de la lésion. Cette relation a été mise en évidence depuis longtemps et sur différentes espèces animales (revue dans Rosner 1970) M.PIERCY,1964, va jusqu'à dire en ce qui concerne les primates : "certaines formes d'apprentissage agissent jusqu'à un certain point comme un rempart contre les lésions cérébrales".

Chez le rat, dans des conditions se rapprochant des nôtres puisqu'il s'agissait de la rétention post-opératoire de réponses d'évitement, les résultats sont semblables: WORTHINGTON et ISAAC 1967, ont pratiqué des lésions du cortex occipital, KUKLETA 1967, l'élimination fonctionnelle du cortex par dépression envahissante ; il en est de même pour des lésions sous-corticales (THATCHER et KIMBLE 66 : amygdale, LUKASCHEVSKA et THOMPSON 1967 : Prétectal).

Les résultats d'expériences au cours desquelles la durée de l'apprentissage était raccourcie ou allongée ainsi que l'analyse des courbes individuelles, nous fait penser que la "protection" n'est pas dûe au niveau de performance terminale, mais à la durée de l'apprentissage. Plus exactement, à la longueur de la période pendant laquelle l'animal réalise des performances maximales.

L'hypothèse d'une protection par "surentraînement" a été émise par ORBACH et FANTZ 1958, et CHOW et SURVIS 1958, CIANCI et coll.1967, PINSKER et FRENCH 1967.

Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'il existe une excellente corrélation entre la pente initiale de la courbe d'apprentissage et les performances terminales.

Dans nos expériences où le nombre de jours était fixé, les rats dont les performances au cours des trois premiers jours étaient les meilleures, atteignaient également plus rapidement le plateau de la courbe d'apprentissage et se trouvaient de ce fait surentraînés par rapport aux autres.

2° - Rôle de l'activité spontanée

Parmi les tests d'activité spontanée auxquels sont soumis les animaux avant le conditionnement, le "labyrinthe" permet un classement des rats selon leurs performances, et cela en bonne corrélation avec celui qui est réalisé à partir de l'épreuve de Mowrer-Miller.

La relation entre l'activité spontanée et les performances dans divers tests de conditionnement a été beaucoup étudiée (revue dans DELACOUR et SANTACANA 1967). Les résultats sont contradictoires, puisqu'on rapporte des corrélations positives, négatives, ou nulles. Etant donné qu'il existe une quantité de tests de conditionnement différents et que,d'autre part, les scores d'activité peuvent être mesurés dans des conditions expérimentales diverses (faisant intervenir plus ou moins l'émotivité, l'exploration, la motricité, etc...) nous ne pouvons nous étonner de ces résultats.

La relation entre activité spontanée dans le "labyrinthe" et l'épreuve de Mowrer-Miller nous permet de mieux saisir la relation entre les performances pré et post-opératoires. En effet, la corrélation entre activité spontanée et performances dans la rétention, nous montre que les rats les plus actifs sont moins perturbés par la lésion. Ce fait est peut-être une conséquence du meilleur apprentissage, mais de toutes les façons, cela n'a rien à voir avec le surentraînement. Nous constatons ici l'importance d'une caractéristique individuelle, parmi d'autres sans doute, qui interfère sur le résultat post-opératoire.

D'autre part, nous sommes partis du postulat que la lésion de la région CM-Pf perturbait de façon spécifique les conditionnements instrumentaux défensifs, sans interférer sur les tests à renforcement alimentaire, ni sur les variables du comportement inné, tels que le niveau de vigilance, d'activité, d'émotivité. Aussi, dans une nouvelle approche des effets de la lésion CM-Pf, nous déterminerons s'ils sont spécifiques vis à vis du conditionnement défensif, et s'ils se limitent exclusivement au comportement conditionné.

C H A P I T R E V

REEXAMEN CRITIQUE DU ROLE SPECIFIQUE DU COMPLEXE CM-Pf DANS LE CONDITIONNEMENT DE TYPE DEFENSIF

INTRODUCTION

La zone du complexe CM-Pf semble particulièrement impliquée dans les tests de type défensifs pour lesquels la lésion de cette région entraîne généralement des déficits massifs et non réversibles (DELACOUR- CARDO). Par contre, s'agissant de tests à renforcement positifs, les déficits, lorsqu' ils apparaissent, sont modérés et réversibles. Cet effet différentiel peut être dû, soit à la structure et l'organisation spatio-temporelle du test, soit au type de renforcement lui-même (négatif ou positif), soit encore à ces deux facteurs réunis.

L'opposition entre les tests de ces deux catégories a été bien mise en évidence par l'ensemble des 4 épreuves utilisées par DELACOUR 1970. Cet auteur a,en effet, opposé d'une part l'épreuve de Sidman (renforcement négatif), à l'épreuve FI (renforcement positif), et, d'autre part, l'évitement d'un choc signalé par un stimulus lumineux, à l'obtention d'une pastille avec le même SC. Dans ces conditions, les animaux ayant une lésion du thalamus médian ne présentent des déficits que dans les deux épreuves à renforcement négatif.

Cependant, il est extrêmement difficile de mettre au point des tests dont on est sûr qu'ils ne diffèrent que par le renforcement; c'est pourquoi nous avons abordé ce problème d'une autre manière, en essayant de répondre à la question suivante : la lésion du complexe CM-Pf n'entraîne-t-elle jamais des perturbations dans des tests à renforcement alimentaire ? Nous avons donc considéré des tests à renforcements positifs qui n'avaient pas été utilisés auparavant dans des expériences similaires.

Les schémas expérimentaux pour cette série d'expériences étaient analogues aux précédents : apprentissage d'une épreuve de conditionnement ou mesures d'activité, puis constitution de groupes appareillés d'après les performances et dont l'un subissait l'électrocoagulation bilatérale du complexe CM-Pf, et l'autre l'intervention chirurgicale uniquement ; huit jours plus tard les rats sont replacés dans les conditions initiales ; leurs performances sont comparées aux performances pré-opératoires et les animaux lésés sont comparés aux témoins.

L'épreuve skinnérienne DRL (voir chap. I) qui est perturbée chez le rat par d'autres lésions sous-corticales (SCHMALTZ et ISAACSON 1966 a et b , BURKETT et BUNNEL 1966, AGNEW et MEYER 1971) nous a intéressé car elle demande un ajustement temporel des réponses plus précis que l'épreuve FI . Nous avons également utilisé une autre épreuve à renforcement alimentaire, qui comporte un aspect locomoteur : l'épreuve du "runway".

Pour compléter ces résultats et analyser l'effet des lésions du CM-Pf sur l'activité spontanée, nous présentons un ensemble de mesures d'activité spontanée, d'investigation et de locomotion faites selon trois techniques différentes :

1°) utilisation d'un actimètre automatique enregistrant les déplacements des rats dans tous les sens.

2°) étude de l'exploration libre des divers compartiments d'un labyrinthe sans impasses.

3°) mesure des déplacements longitudinaux dans un couloir formant une boîte d'activité inspirée de l'actimètre de SIEGEL (voir chapitre Techniques).

Nous avons également fait varier l'importance de la privation alimentaire de façon à observer les modifications entraînées par celles-ci dans le conditionnement et les mesures d'activité.

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX ET RESULTATS

A) Epreuve DRL

Au cours de deux expériences identiques, nous avons utilisé 28 rats âgés de 100 jours environ, selon le protocole qui est décrit dans le 1er chapitre.

L'apprentissage de cette épreuve se caractérise par une augmentation régulière du nombre moyen de renforcements obtenus par séance (fig. 20). Après la lésion, le groupe CM accuse un déficit significatif ($P < 0,001$) aussi bien par rapport à ses propres performances pré-opératoires que par rapport aux performances post-opératoires des animaux témoins.

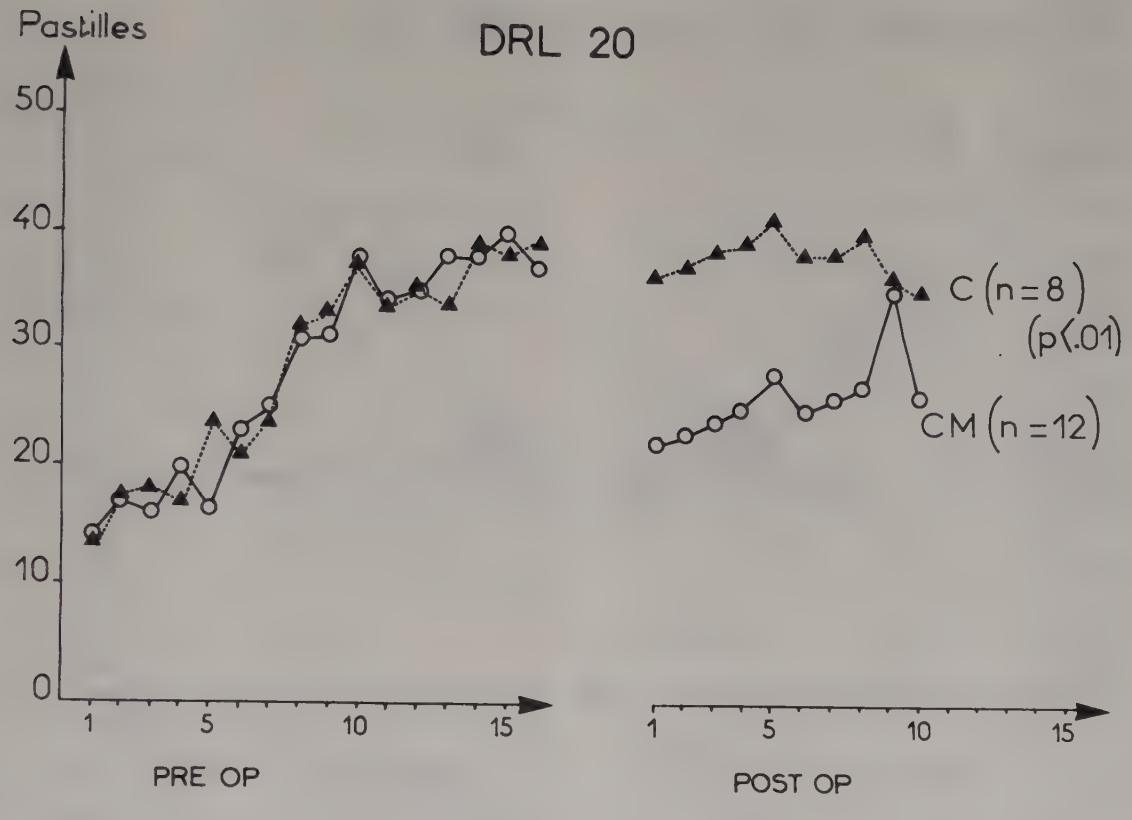


Fig. 20 : Nombre de renforcements obtenus par les rats durant l'apprentissage (à gauche) et le réapprentissage (à droite).
xx rats porteurs de lésions dans le complexe CM-Pf : CM= O—O
rats opérés sans lésions : T= ▲····▲

De plus, l'acquisition du DRL se traduit par une importante et régulière diminution du nombre total de réponses (figure 21). Après la lésion, le nombre total de réponses des rats CM est significativement plus élevé que celui des témoins ($p < 0,001$).

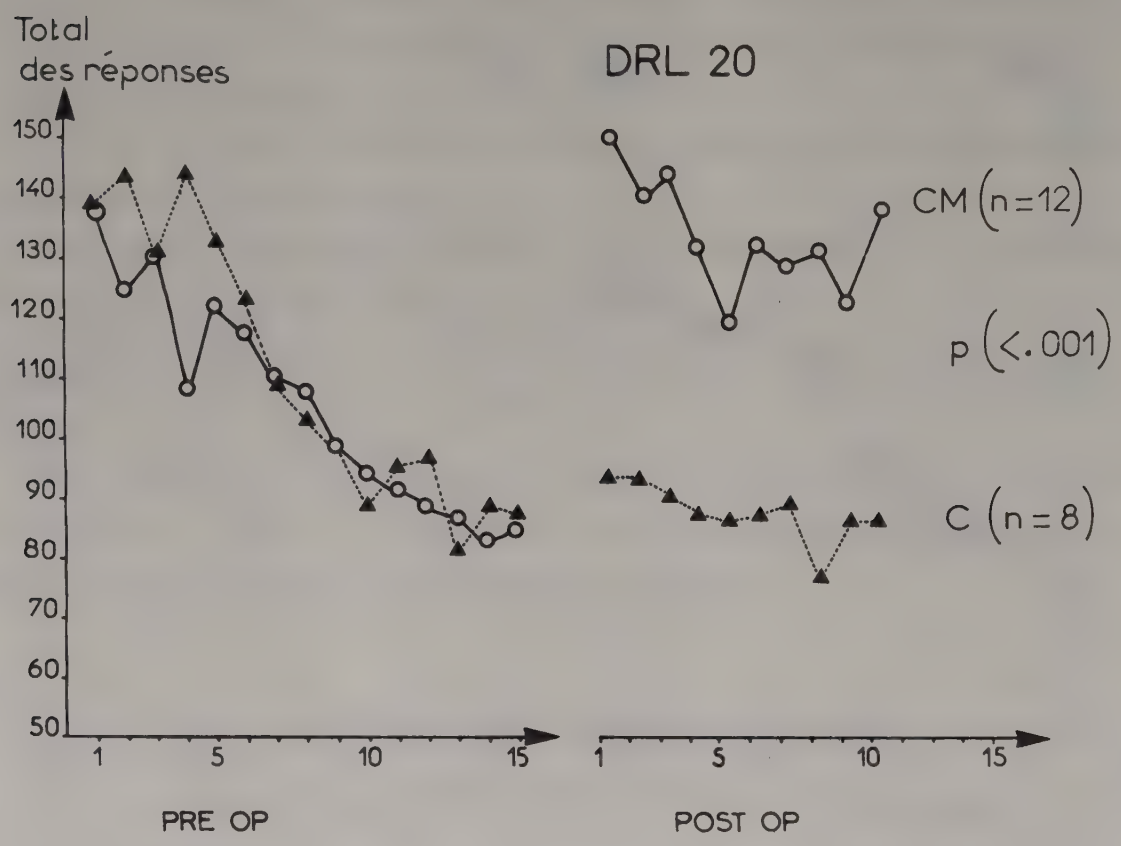


Fig. 21 : Evolution du nombre total de réponses émises par les rats CM et Témoins, durant l'acquisition du test DRL et après l'opération.

Nous pouvons faire une analyse plus précise des réponses en étudiant leur distribution temporelle durant les séances d'apprentissage et de rétention. La figure 22 représente un histogramme dans lequel la hauteur de chaque colonne est proportionnelle au nombre de réponses émises dans un intervalle de temps donné par rapport à la réponse précédente. Par exemple, sont rassemblées dans la colonne 1, les réponses dont la latence est inférieure ou égale à 5 secondes.

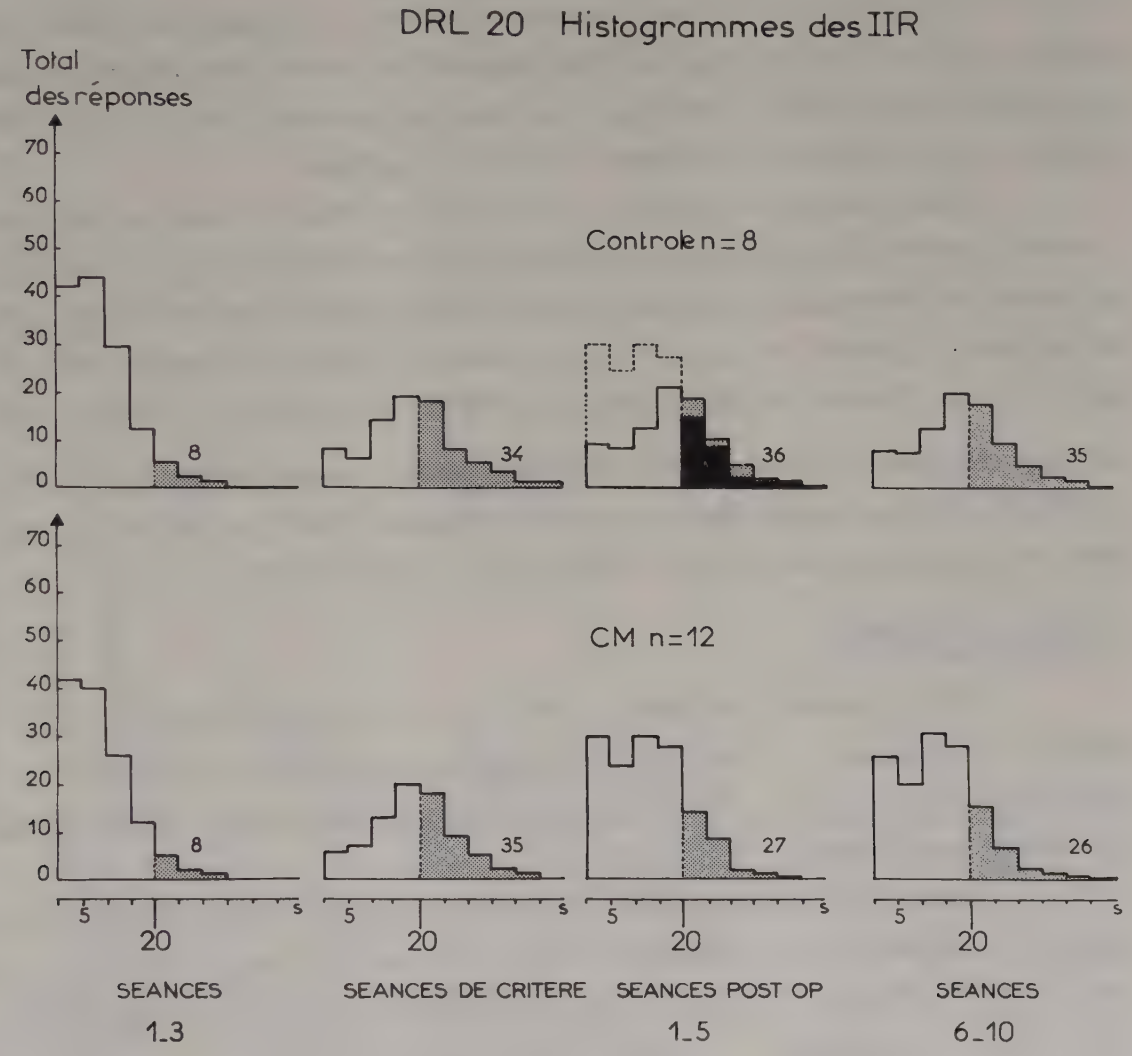


Fig. 22 : Comparaison de la distribution temporelle des intervalles inter-réponses pour les rats CM et T au cours de 4 périodes de l'expérience : début de l'apprentissage, séances au critère, puis retest post-opératoire (premières séances et dernières séances). Chaque histogramme représente les intervalles inter-réponses moyens groupés en 10 tranches de 3 secondes chacune. On constate une différence significative entre groupe T et CM lors du retest (les nombres représentent la quantité de réponses renforcées dont la latence est supérieure à 20 secondes).

Au début de l'apprentissage, la majorité des réponses a une latence inférieure à 10 secondes; à la fin de l'apprentissage, on voit un glissement du mode vers 20 secondes, ce qui se traduit par une augmentation considérable du nombre de réponses renforcées. Après lésion, les réponses des rats CM sont plus nombreuses dans les premières colonnes, bien qu'il subsiste un certain ajustement au programme de renforcement (le nombre de réponses renforcées étant significativement supérieur à celui qu'on observe en début d'apprentissage). Nous constatons que cet effet est stable.

Au cours des séances post-opératoires, la comparaison des 5 premières avec les 5 suivantes, ne fait apparaître aucune évolution du nombre de réponses renforcées, tant pour les témoins que pour les CM, le nombre de réponses total décroît légèrement pour les 2 groupes.

Nous pouvons constater que le déficit observé dans cette épreuve à renforcement alimentaire ne se traduit pas seulement par une diminution du nombre de réponses à grande latence, mais surtout par une augmentation des répones à courte latence. On a pu observer le même phénomène avec ce test lors de lésions septales (AGNEW et MEYER 71, BURKETT et BUNNEL 1966) ou hippocampiques (SCHMALTZ et ISAACSON 1966). L'augmentation de la fréquence de réponse après lésions dans le complexe CM-Pf, a été déjà noté dans les programmes VI et FI (DANTZER 1971, LEJEUNE 1971).

B) Epreuve RUNWAY

Contrairement à l'épreuve DRL, ce test est peu complexe (la plupart des animaux l'apprennent en quelques jours). Le rat obtient un renforcement pour chaque réponse, mais plus sa réponse est rapide et plus il obtient rapidement sa récompense.

Durant cette expérience, la ration alimentaire était systématiquement modifiée afin de mesurer le niveau de motivation alimentaire, les variations d'activité spontanée des rats étaient chaque jour contrôlées dans le test du couloir.

Le protocole expérimental est décrit dans le 1er chapitre (Techniques).

1° - Influence de la lésion sur les performances :

Les durées moyennes des parcours sont représentées sur la figure 23 avant et après l'opération, pour les groupes témoins et expérimentaux.

Les rats lésés parviennent à la mangeoire plus rapidement que les contrôles.

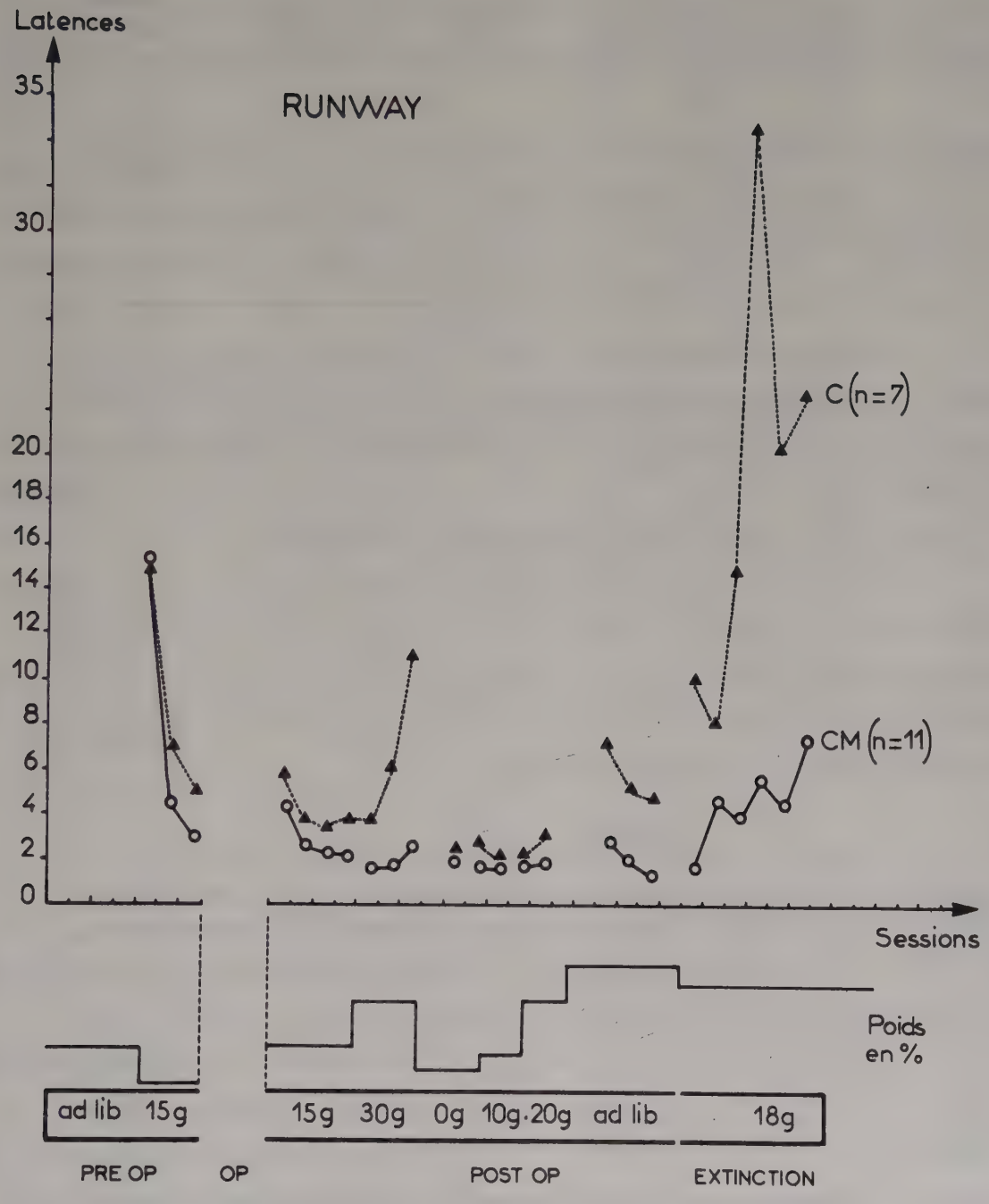


Fig. 23 : Evolution des latences de réponses pour les groupes témoins et CM avant et après la lésion et également en fonction de l'importance de la privation alimentaire.

Nous pouvons constater ces différences entre les vitesses moyennes dans le tableau V 1 .

TABLEAU V - 1

Vitesse moyenne dans le runway en cm/seconde

	Avant l'opération	Après l'opération	Extinction
CM	11,6	41,2	17,5
Témoins	7,5	23,1	31,8
Différence	N.S.	S ($p < .05$)	S ($p < .005$)

Le traitement statistique indique clairement l'existence d'une différence significative entre les rats CM et T ($p<0.05$). De plus, on peut constater une différence plus importante entre les deux groupes pendant la phase d'extinction.

2° - Influence de la lésion sur la motivation alimentaire :

L'importance de la motivation alimentaire comme facteur primaire pour déterminer ces résultats a été évaluée. Durant ce test des privations alimentaires systématiques ont été imposées aux rats. Le tableau V -2 indique les vitesses moyennes des rats dans le runway, selon qu'ils étaient soumis à des régimes plus ou moins sévères.

TABLEAU V - 2

Comparaison des vitesses moyennes (cm/s) des groupes CM et Témoins dans le runway selon l'importance de la privation alimentaire.

Quantité de nourriture	ad libitum	30 g	20 g	10 g	0 g
CM	38,8	41	46,6	46,6	46,6
Témoins	14,0	16,6	25,9	35,0	30,4
Différences	S. (p .01)	S. ($p_{.025}$	S. ($p_{.05}$)	N.S.	N.S.

La rapidité des rats témoins croît de manière proportionnelle à la privation de nourriture. Les rats atteints de lésions dans le complexe CM-Pf ne présentent pas ce comportement. Deux hypothèses peuvent être envisagées :

1) la lésion provoque un effet primaire sur la motivation alimentaire, entraînant l'indifférence des rats CM à l'égard de la privation de nourriture.

2) la lésion entraîne une telle augmentation de la rapidité qu'une élévation supplémentaire due à la motivation alimentaire ne peut se voir.

Les résultats obtenus au cours des mesures d'activité dans le "couloir" (tableau V-3) nous donnent des indications :

TABLEAU V-3

Comparaison de l'activité spontanée (test du "couloir") des rats CM et Témoins selon l'importance de privation alimentaire

Quantité de nourriture	ad libitum	30 g	20 g	10 g	0 g
CM	2,7	2,7	3,3	3,7	4,2
Témoins	1,8	2,1	2,3	2,3	2,3
Différences	N.S.	N.S.	N.S.	S. (p .05)	S.(p .001)

Nous pouvons constater que l'activité des rats lésés dans cette situation augmente avec la rigueur de la privation. Comme les rats témoins les rats CM sont sensibles à la privation, mais cet effet n'est visible que lorsque le niveau d'activité de base n'est pas trop élevé.

Par ailleurs, les rats lésés ne diffèrent pas des témoins sur les points suivants :

- le poids, qu'il y ait ou non privation alimentaire, ce qui semble exclure un effet primaire métabolique.
- le comportement à l'égard de la ration alimentaire journalière (indifférence, et amassement compulsif).
- la rapidité d'absorption de la nourriture et la quantité ingérée pendant la période d'observation (1 heure après la distribution de la ration).

Tous ces arguments nous conduisent à rejeter l'hypothèse d'une relation directe entre la lésion du complexe CM-Pf et la motivation, par contre, on pourrait dire que la privation alimentaire accentue les effets de la lésion sur l'activité spontanée.

C) Activité spontanée

Les résultats expérimentaux que nous venons d'exposer sont des arguments qui viennent s'ajouter à ceux considérés dans le chapitre précédent pour étudier l'effet de ces lésions sur l'activité spontanée. En effet, le déficit observé avec le test DRL et l'amélioration des performances mise en évidence dans l'épreuve "runway", peut s'expliquer en termes d'activité. Le déficit dans le premier cas était essentiellement dû à l'augmentation de la fréquence de réponses. Cette dernière n'a pas de relation avec le renforcement dans le test "runway" et ne peut entraîner de déficit. Par ailleurs, dans ce test, l'apprentissage se mesure par l'augmentation de vitesse. Etant donné que fréquence de réponse et vitesse élevées sont des manifestations d'une élévation du niveau d'activité, nos résultats peuvent être interprétés comme des effets primaires de la lésion du complexe CM-Pf sur le niveau général d'activité, et peut-être de vigilance.

Nous avons donc procédé à un certain nombre d'expériences pour étayer cette hypothèse.

Au cours de 5 expériences portant sur 116 rats de 10 semaines au début de l'expérience, nous avons utilisé 4 types de tests d'activité (voir Ch.I) et dans certains cas fait varier la motivation alimentaire.

Protocole 1 (N : 36)

a) 12 rats ont été opérés (CM), les autres servant de témoins non opérés. Trois séries de mesure ont été faites dans chacun des tests : actimètre, labyrinthe et couloir. On notait également la fréquence des cris des animaux et leurs défécations.

b) parmi les 24 rats non opérés, on a constitué deux groupes appareillés selon les résultats, qui vont tous subir l'intervention chirurgicale(12 rats CM et 12 témoins). Après huit jours de repos, les mêmes mesures sont pratiquées.

Protocole 2 (N : 16)

Un seul test a été utilisé (labyrinthe) et il n'y avait pas de groupe CM opéré avant les mesures. 9 rats ont subi l'électrocoagulation du complexe CM-Pf (malheureusement sur les 7 témoins opérés, 3 sont morts pour des raisons indépendantes de l'acte chirurgical). Les calculs statistiques n'ont donc porté que sur la comparaison des performances pré et post-opératoires des rats CM.

Protocole 3 (N : 24)

Les mesures ont été faites, en alternance dans le "labyrinthe" et le"couloir", (3 séries de mesures pour chaque test). Les rats étaient ensuite appareillés et opérés (14 CM et 10 T) puis retestés dans des conditions identiques. Ensuite, les rats étaient soumis à un jeûne de 2 jours suivi par une privation alimentaire (10 grammes d'aliment sec) pendant une autre série de mesures analogues aux précédentes. L'expérience s'est terminée par l'apprentissage de l'épreuve Mowrer-Miller afin de contrôler l'effet comportemental de la lésion.

Protocole 4 (N : 20)

Les rats apprivoisés sont répartis au hasard en trois groupes pour l'opération : CM = 8; T = 6 ; et DM (contrôles subissant l'électrocoagulation d'une région voisine dans le thalamus médian : le noyau dorso-médian) = 6. L'activité était mesurée avec un actimètre automatique. Pendant 4 jours, les rats avaient de la nourriture ad libitum, après une privation totale de 24 heures. Les mesures se faisaient alors que les rats recevaient une ration de 10 gr. pendant 5 jours, puis de nouveau sans privation.

Protocole 5 (N : 20)

Se référer au protocole suivi dans l'expérience "runway". Les rats sont soumis tous les jours après le "runway", à une mesure pendant 10 minutes dans le"couloir" . La quantité de nourriture varie de 0 à 50 gr. (voir chap.I).

Fig. 24 : effet des lésions du complexe CM Pf sur l'activité spontanée

	EXP	NOURRITURE AD LIBITUM			PRIVATION ALIMENTAIRE		
		comparaison des scores avant et après opération		comparaison des scores post opératoires des rats T et CM	comparaison des scores avant et pendant la privation		comparaison des scores CM T pendant la privation
		rats T	rats CM		rats T	rats CM	
actimètre	1	=	↑ p<.01	CM ↑ p<.01			
	5			CM ↑ p<.008	=	=	=
labyrinthe	1	=	↑ p<.01	CM ↑ p<.05			
	2		↑ p<.05				
	3	=	↑ p<.10	CM ↑ p<.10	↑ p<.005	↑ p<.005	↑ p<.10
couloir	1	=	↑ p<.10	CM ↑ p<.01			
	3	=	↑ p<.05	CM ↑ p<.10	↑ p<.05	↑ p<.02	↑ p<.02
	5	=	↑ p<.001	CM ↑ p<.05	↑ p<.05	↑ p<.001	↑ p<.001

La figure 24 résume les principaux résultats obtenus au cours de ces expériences. On peut constater dans l'ensemble, que la lésion du thalamus médian provoque une augmentation de l'activité plus ou moins marquée selon les tests employés : dans le "labyrinthe", l'augmentation est relativement peu sensible par rapport à celle mesurée dans le "couloir". Bien que nous ayons établi une corrélation importante ($p. < 0{,}001$) entre ces deux tests, il semblent refléter inégalement l'augmentation d'activité des animaux CM. Ceci peut être rapproché de la constatation faite au cours du chapitre III. L'apprentissage de l'épreuve de Mowrer-Miller est hautement corrélée avec les mesures d'activité spontanée faites dans le"labyrinthe", mais pas avec celles du"couloir".

Effet de la privation alimentaire sur ces tests :

Dans l'actimètre, pas de modifications significatives ; dans le "labyrinthe" la privation produit une augmentation très sensible du nombre de portes franchies, cependant on ne peut mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les scores des rats lésés et des témoins. Par contre, un effet différentiel apparaît dans l'épreuve du "couloir" : la vitesse atteinte par les rats CM est plus élevée (différence au seuil de signification $p < 0{,}02$ dans un cas, et $p < 0{,}001$ dans l'autre).

INTERPRETATION

A la suite des expériences rapportées dans ce chapitre, il n'est plus possible de considérer que la lésion du complexe CM-Pf entraîne seulement des effets sur des conditionnements de type défensif.

Nous avons constaté l'existence des perturbations importantes à la suite de cette lésion dans deux tests à renforcement alimentaire de conception très différente. La nature positive ou négative du renforcement ne paraît donc pas être essentielle dans la détermination du déficit, mais plutôt la structure de l'épreuve, sa complexité. DELACOUR (1968) avait noté que la lésion de cette région pouvait provoquer des perturbations dans une épreuve à renforcement alimentaire, à condition qu'elle soit relativement complexe (labyrinthe GDDG).

L'analyse du comportement des rats CM en fonction de la privation alimentaire, nous a conduit à éliminer la possibilité d'une perturbation dont l'origine dépendrait d'une modification primaire du comportement alimentaire. A notre connaissance, il n'a pas été mis en évidence de relation entre le thalamus non spécifique et un aspect quelconque du comportement alimentaire, alors que de telles relations sont bien connues non seulement pour les régions hypothalamiques mais corticales et sous-corticales (système limbique, voie nigro-striée).

Nous avons mis en évidence d'autres types de perturbations : dans la phase d'extinction d'un conditionnement alimentaire (runway), le nombre de réponses décroît beaucoup plus lentement chez les rats lésés que chez les rats témoins ; d'une façon générale, la lésion semble provoquer des modifications de l'activité spontanée mesurée par différents tests, l'augmentation d'activité est exagérée par la privation alimentaire. DANTZER (1971), LEJEUNE (1971), ont signalé l'élévation de fréquence des réponses chez des rats atteints des mêmes lésions sur l'activité spontanée. Cette contradiction peut s'expliquer, car, nous l'avons vu, l'effet n'est pas très massif, il apparaît pour certains tests davantage que pour d'autres, et sans doute préférentiellement dans certaines conditions de motivation adéquate, par exemple, s'il y a une forte motivation alimentaire. Les variations individuelles sont assez importantes et il faut un nombre relativement élevé d'animaux pour que la différence entre témoins et rats lésés soit statistiquement valable. Enfin, étant donné le comportement des animaux CM dans les situations défensives et en particulier l'augmentation des "freezing responses"

(immobilisation, accroupissement), le résultat attendu était plutôt une baisse de l'activité spontanée.

Il est intéressant de mettre en évidence que l'expression des perturbations dans ces expériences est différente suivant le type de test et de réponse, il apparaît soit un déficit (DRL), soit une amélioration des performances (runway). En fait, nous avons choisi deux tests qui, en dépit de certaines ressemblances (conditionnement instrumental actif sans SC particulier et à renforcement positif), sont très différents à d'autres points de vue. La réponse dans le cas du DRL est de type manipulatoire, dans le runway elle est locomotrice. La première épreuve implique un comportement très éloigné du naturel, au contraire de la seconde. D'autre part, dans le test DRL, les contingences temporelles nécessitent un mécanisme de contrôle ou d'inhibition, inutile dans le cas du runway. Aussi ne faut-il pas s'étonner que les deux tests soient d'une complexité très différente. Elle apparaît objectivement sous la forme d'un écart aussi bien dans la vitesse d'acquisition que du nombre d'animaux capables de réaliser la performance dans les deux cas.

L'augmentation de l'activité spontanée dans certains tests, l'analyse que nous avons faite des perturbations dans les épreuves de conditionnement en terme d'augmentation de fréquence des réponses, nous paraissent être des arguments pour expliquer les effets observés. D'autre part, nous avons noté le ralentissement considérable de la phase d'extinction, ce phénomène est relié de façon systématique à l'exagération de l'activité générale induite chez les animaux, soit par des lésions, soit par l'injection de substances excitantes.

Cependant, l'augmentation de l'activité ne semble pas un effet spécifique de la destruction du complexe CM-Pf. Concernant l'augmentation de la fréquence de réponses dans le test FI que nous avons rappelée, la destruction provoquant ce résultat n'était pas limitée à la seule région CM-Pf. Des effets analogues se produisent à la suite des lésions d'autres structures sous-corticales particulièrement dans le système limbique : hippocampe, septum, NIELSON (1965) - ROBERTS (1962) - TESTELBAUM (1963) - et GOTSICK (1969).

Pour étayer notre hypothèse il est intéressant de noter que ces régions dont la destruction provoque une augmentation d'activité spontanée sont celles qui, par ailleurs ont été considérées comme indispensables pour l'apprentissage et la rétention du test DRL.

La conclusion logique des résultats rapportés dans ce chapitre est que nous avons perturbé par la lésion un système d'inhibition ou tout au moins de contrôle situé dans cette région. Cette hypothèse sera considérée dans le chapitre suivant en fonction des autres résultats obtenus. Il convient de dire dès à présent que les données anatomophysiologiques connues sur cette région ne sont pas incompatibles avec cette idée.

Ainsi que nous l'avons noté au passage, pour les tests d'activité, l'importance des perturbations post-opératoires est très variable dans ce conditionnement à renforcement positif. Certains animaux ont présenté une très forte augmentation de l'activité spontanée ou de la fréquence de réponse et d'autres non; certains même étaient moins actifs que précédemment. Retrouvant avec des tests différents cette variabilité mise en évidence dans l'analyse des résultats de tests à renforcement négatif, on peut se demander si c'est la conséquence de toute lésion, ou s'il y a là quelque chose de spécifique au complexe CM-Pf.

C H A P I T R E V I

RELATIONS ENTRE LE COMPLEXE CM-Pf ET L'ACTIVITE ELECTROCORTICOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

Les expériences précédentes nous ont montré que les déficits entrainés par la lésion du complexe CM-Pf , dépendaient d'un certain nombre de facteurs ne pouvaient être exclusivement liés à des situations expérimentales de nature défensive. L'introduction de ce chapitre sera consacrée à une brève récapitulation et à une synthèse des résultats obtenus, qui vont nous conduire à émettre une hypothèse nouvelle sur le rôle de cette structure dans le processus de rétention de l'apprentissage. La partie expérimentale de ce chapitre constituera une approche différente, nous y verrons, en effet, comment cette région thalamique participe à l'activité corticographique et aux différents stades de veille et de sommeil.

- ANALYSE DE LA PERTURBATION COMPORTEMENTALE ENTRAINEE PAR LA LESION DU COMPLEXE CM-Pf.

Voici rassemblées quelques constatations expérimentales qui nous ont paru importantes concernant l'ampleur et la nature du déficit entraîné par la lésion du CM-Pf.

A) Ampleur du déficit post-opératoire :

Trois caractéristiques à retenir principalement :

1°- La perturbation ne présente pas un caractère dramatique. L'observation hors des périodes de test des rats, ne permet pas, après trois ou quatre jours, de distinguer les animaux lésés des témoins. En ce qui concerne le comportement conditionné, les épreuves que nous avons utilisées se sont montré sensibles aux effets des lésions. Néanmoins, même dans des épreuves aussi complexes que le DRL 20, il n'y a pas disparition totale de ce qui a été acquis et les rats ont des performances supérieures à celles du début de l'apprentissage

2° - Ce déficit relatif n'est pas réversible, quelle que soit son importance. Dans l'épreuve de Mowrer-Miller, on peut noter une amélioration sensible au deuxième jour de test, mais ensuite les résultats restent stationnaires, les animaux retestés pendant 10 jours (DRL) ou 15 jours (Mowrer-Miller ou Sidman) ne présentent pas d'évolution dans leurs performances.

On peut penser que la perturbation entraînée par la lésion est permanente.
3° - L'ampleur du déficit est dépendante du niveau d'apprentissage préopératoire et du niveau d'activité spontanée, ces deux facteurs étant eux-mêmes interdépendants.

B) Nature du déficit :

Les expériences relatées dans le chapitre II montrent que la nature visuelle ou auditive du S.C. est sans effet sur l'ampleur du déficit post-opératoire, il paraît donc peu vraisemblable que l'effet des lésions soit dû à la détérioration d'un système sensoriel spécifique. Ceci est d'ailleurs corroboré par l'exploration électrophysiologique puisqu'on peut recueillir un potentiel évoqué primaire cortical normal malgré la destruction du complexe CM-Pf.

La lésion du complexe CM-Pf entraîne des perturbations dans la rétention de divers types d'apprentissage . Nous avons observé ces effets sur des conditionnements à renforcement alimentaire de type locomoteur (runway) ou manipulatoire (DRL) et sur un conditionnement à renforcement négatif de type locomoteur (épreuve de Mowrer-Miller). Une autre épreuve défensive, mais dont le genre de réponse est manipulatoire, a été utilisée: DELACOUR et ALEXINSKY 1969, au cours de laquelle nous avons constaté un déficit très significatif des rats CM, aussi bien par rapport à leurs propres scores pre-opératoires, que par rapport à ceux des témoins. Les effets de cette lésion ne sont liés ni à la nature particulière du renforcement (positif ou négatif), ni à celle de la réponse (locomotrice ou manipulatoire).

Nous avons également envisagé l'hypothèse d'une perturbation retentissant sur la motricité de l'animal. En effet, dans l'épreuve de Mowrer-Miller, (Chap. II), nous avons constaté pour les rats CM, une augmentation de la latence des réponses conditionnelles et inconditionnelles.

Pourtant, dans d'autres tests, on a pu voir que les rats lésés sont plus rapides que les témoins, par exemple dans le test runway ou certaines épreuves d'activité ; il nous est donc difficile d'attribuer l'effet des lésions à un trouble dans les capacités motrices primaires des rats. L'allongement des temps de réponse dans l'épreuve de Mowrer-Miller semble plutôt être en relation avec l'apparition de "freezing responses", réponses d'immobilisation dont la force dépend de l'intensité et de la durée du choc

électrique et qui disparaissent au cours de conditionnement. Après la lésion, les performances étant inférieures, le nombre et la durée des chocs reçus augmentent, entraînant secondairement un accroissement de ces réponses.

Cette mise au point sur les effets comportementaux des lésions du CM-Pf permet de conclure à l'existence de perturbations relativement permanentes, mais discrètes et très dépendantes des conditions expérimentales et des caractéristiques individuelles des rats, en particulier de leur niveau d'activité. Par ailleurs, nous avons rejeté un certain nombre d'hypothèses qui auraient pu rendre compte de ces déficits, telle celle des troubles sensoriels ou moteurs ou d'un système spécifique de motivation. Néanmoins, il est probable que la lésion entraîne une désorganisation dans le traitement des informations reçues au niveau du S.N.C.

C'est pourquoi , nous avons envisagé la participation de ce comple dans des mécanismes centraux et deux séries d'arguments nous ont amenés à étudier l'effet de la lésion du complexe CM-Pf sur l'activité électrocorticographique du rat.

Nous avons constaté l'intéraction entre le niveau d'activité et l'apprentissage et le fait que cette lésion provoque des modifications dans différents tests entre des manifestations comportementales de l'éveil et l'activité électrocorticographique (LINDSLEY 1950), dans cette perspective il nous a semblé intéressant d'étudier l'incidence des coagulations du CM.Pf sur l'activité électrocorticographique.

On a démontré l'existence de rapports entre les performances de l' apprentissage et l'alternance des périodes de veille et de sommeil. En particulier FELDMAN (1968) BLOCH et ses collaborateurs, LECONTE et HENNEVIN (1970, 1971, 1973 a-b-c-) ont démontré l'importance du stade dit "paradoxal" dans la phase de consolidation de la mémoire, nous avons donc étudié s'il y avait des modifications caractéristiques des différents stades de vigilance après les lésions.

EFFETS DES LESIONS DU COMPLEXE CM-Pf SUR L'ACTIVITE ELECTROCORTICOGRAPHIQUE DE RATS EN PREPARATION CHRONIQUE.

Dix rats porteurs d'électrodes chroniques ont été utilisés. Selon le protocole décrit en détail au chapitre I, ils ont été enregistrés préalablement aux coagulations, puis à nouveau pendant deux jours immédiatement après les lésions du complexe CM-Pf et ensuite huit jours plus tard, pendant

une durée de deux à quatre jours. Un rat, dont le "chapeau" s'est décollé au moment de la coagulation et un autre dont le contrôle histologique a révélé un mauvais emplacement des électrodes profondes ont été écartés du lot.

Nous avons mis en évidence pendant les périodes précédant les coagulations, un certain nombre de caractéristiques comportementales ou électrophysiologiques qui apparaissent de manière stable chez les rats en préparation chronique. Après les lésions, nous avons étudié l'évolution de ces caractéristiques et les avons comparées aux précédentes. Le nombre restreint d'animaux ne nous a pas permis d'effectuer des calculs statistiques sur l'ensemble des rats, mais pour chacun d'entre eux, les durées d'enregistrement étaient suffisamment longues pour fournir un échantillon de notes important permettant de faire des moyennes individuelles comparables statistiquement.

A) Critères de détermination des différents stades :

Nous avons distingué trois stades : l'éveil, le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal (voir figure 25).

Eveil(E) : il se traduit sur les dérivations corticales par une activité de faible amplitude, rapide, désynchronisée et irrégulière (30 à 40/s et 30 µV) tandis que sur le myogramme s'inscrit soit une activité d'amplitude réduite avec une ligne de base fluctuante entrecoupée sporadiquement de variations d'amplitude plus grande, soit une série de grandes déflections correspondant aux périodes d'exploration, reniflement et machonnement du rat.
Sommeil à ondes lentes (SOL) : il se caractérise par des ondes corticales dont l'amplitude atteint 400 µV environ et de fréquence assez basse (6 à 10 c/s), durant cette période le tracé électromyographique est régulier, tout en présentant une activité tonique assez importante.

Le passage de l'éveil au sommeil à ondes lentes (SOL) consiste en une période au cours de laquelle se produit l'apparition progressive dans un tracé désynchronisé, d'ondes de plus grande amplitude se présentant fréquemment par fuseaux. Cette période, qui peut être qualifiée sur le plan du comportement, de somnolence ou d'endormissement, a été généralement incluse dans la phase d'éveil.

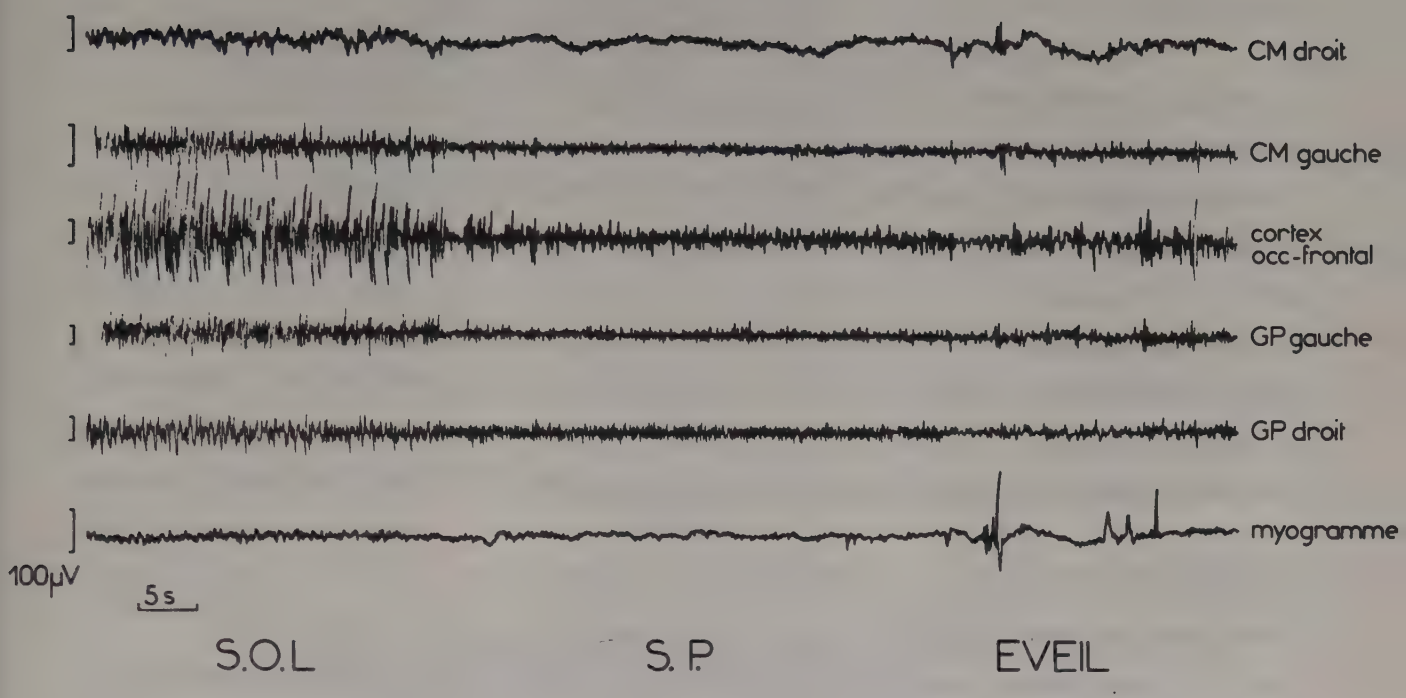


Fig. 25 : Enregistrement polygraphique d'environ 80 s; pendant lequel on voit successivement les trois stades décrits : sommeil à ondes lentes (S.O.L.), sommeil paradoxal (S.P.) et éveil. Voir dans le texte les explications du tracé.

Sommeil paradoxal (SP) : il se distingue sur les enregistrements corticaux par une brusque désynchronisation souvent précédée d'un fuseau à la suite d'une période assez importante de S.O.L. Ce tracé, qui ressemble à celui de l'éveil, s'en distingue néanmoins par un aspect plus régulier, et par une amplitude un peu plus grande (40 µV). Par ailleurs, il correspond sur le myogramme à un aplatissement du tracé par disparition du tonus musculaire.

Les caractéristiques des différents stades sont en accord avec les observations de TIMO IRARIA et coll. (1970) chez le rat.

Les enregistrements s'effectuaient sans discontinuer pendant 72 h. au moins. La durée des différentes phases était évaluée en secondes, heure par heure. On calculait ensuite les valeurs suivantes :

- durée moyenne des trois stades définis plus haut pour chaque heure ;
- durée moyenne des phases par tranches de 6 heures du cycle nycthéméral
de 4 à 10 heures,
de 10 à 16 heures,
de 16 à 22 heures,
de 22 à 4 heures,
- durée moyenne des trois stades sur 24 heures.

B) Résultats portant sur la période pré-opératoire :

1° - Durée moyenne des phases pour l'ensemble des rats

Nous avons trouvé les valeurs moyennes suivantes :

- Sommeil paradoxal (SP) : 7,7 % $\pm$ 0,8
- Sommeil à ondes lentes (SOL) : 39,8 % $\pm$ 3,1
- Eveil : 52,4 % $\pm$ 3,5

(voir tableaux VI 1 et VI 2).

Des répartitions quantitatives analogues ont été trouvées chez le rat par d'autres auteurs (voir thèses LANOIR 1972 et GOTTESMAN 1967). Néanmoins,la proportion d'éveil que nous avons trouvée paraît un peu plus importante que la moyenne des autres résultats, ceci peut s'expliquer par les conditions expérimentales et le dépouillement :

- La température de la pièce d'enregistrement est régulée à 23°. Or, on sait que la quantité de sommeil des rongeurs est très dépendante de la température ambiante (VALATX1972) et qu'elle augmente proportionnellement à son élévation.
- Du fait de leur "chapeau" volumineux et surélevé (à cause des électrodes profondes), les rats éprouvaient une certaine difficulté à se rouler en boule pour dormir.

On peut noter par contre que la moyenne des écarts à la moyenne est faible dans tous les cas, indiquant un état stable et donc des mesures

assez fiables pour autoriser à leur comparer les scores post-opératoires.

2° - Répartition des phases dans le nycthemère

Pour chaque rat, nous avons constaté que la répartition horaire des différents stades présente une similitude frappante d'un jour à l'autre. Sur les 8 rats étudiés, nous avons observé deux types de comportement très différents :

Type I (n : 4)

Il s'agit de rats présentant des variations très importantes de la répartition des stades de vigilance le jour et la nuit, nous pouvons voir sur la figure 26,que l'éveil occupe environ 80% du temps la nuit dont le sommeil paradoxal est pratiquement exclu, alors qu'il ne représente que 35% de jour.

Type II (n : 4)

Pour ces animaux, la répartition est très différente : il y a une alternance régulière de périodes assez courtes (une ou deux heures), de sommeil et d'éveil, réparties sur l'ensemble du nycthémère, quelle que soit l'heure de la journée. Nous pouvons constater également sur la figure 26, qu'il n'y a pratiquement jamais absence de sommeil paradoxal, et que la durée totale d'éveil de ces animaux est plus importante :

1 - elle apparaît d'une façon si constante et stable, même sur un petit échantillon, qu'elle semble être une caractéristique individuelle importante;

2 - au cours d'une étude préalable portant sur l'activité spontanée, nous avons enregistré de façon continue, pendant plusieurs jours, les déplacements de 9 rats dans l'actimètre automatique, et nous avons déjà observé des résultats similaires à ceux-ci : sur 9 rats, 5 moyennement actifs se déplaçaient surtout la nuit et 4, au contraire, dont le score total était plus élevé, présentaient des alternances de déplacement et d'immobilité, les phases durant entre une demi-heure et une heure. PELLET et BERAUD (1967) avaient déjà noté une telle relation entre l'activité générale et le rythme nycthéméral. Des exemples de ces deux types d'activité sont présentés sur la figure 27.

Il nous a paru intéressant de voir si les lésions du complexe CM-Pf avaient une incidence quelconque sur un comportement lié aux caractéristiques individuelles des sujets.

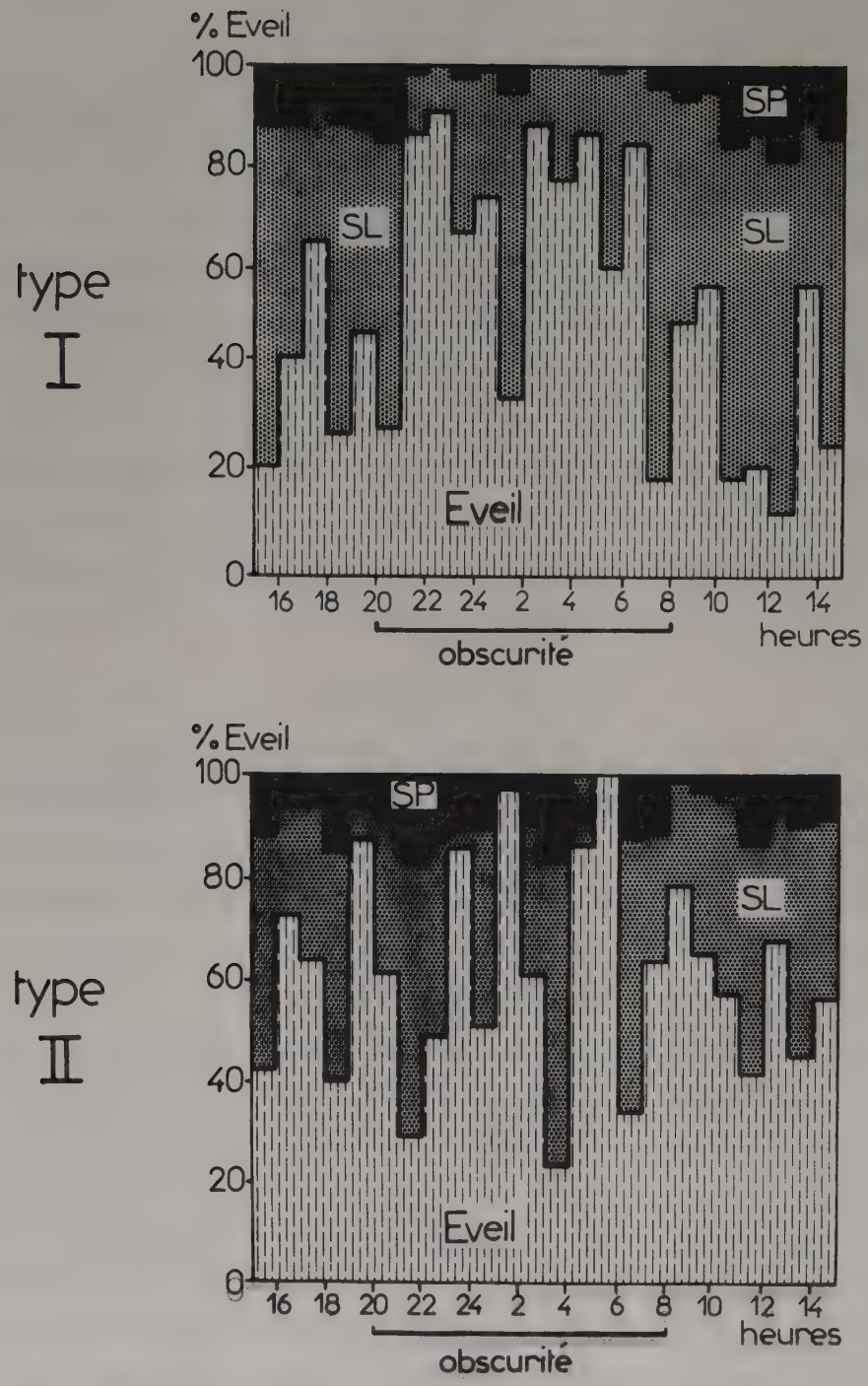


Fig. 26 : Répartition moyenne des trois phases pendant 24 heures (en noir, le SP., en pointillé le S.O.L. et en grisé clair l'éveil).
En haut : exemple de la répartition des phases pour un rat de type I - le pourcentage d'éveil est très important pendant l'obscurité.
En bas : un rat de type II présente une alternance assez régulière des trois stades, sans regroupement particulier le jour et la nuit.
(moyennes portant sur 93 h. en haut et 84 en bas.

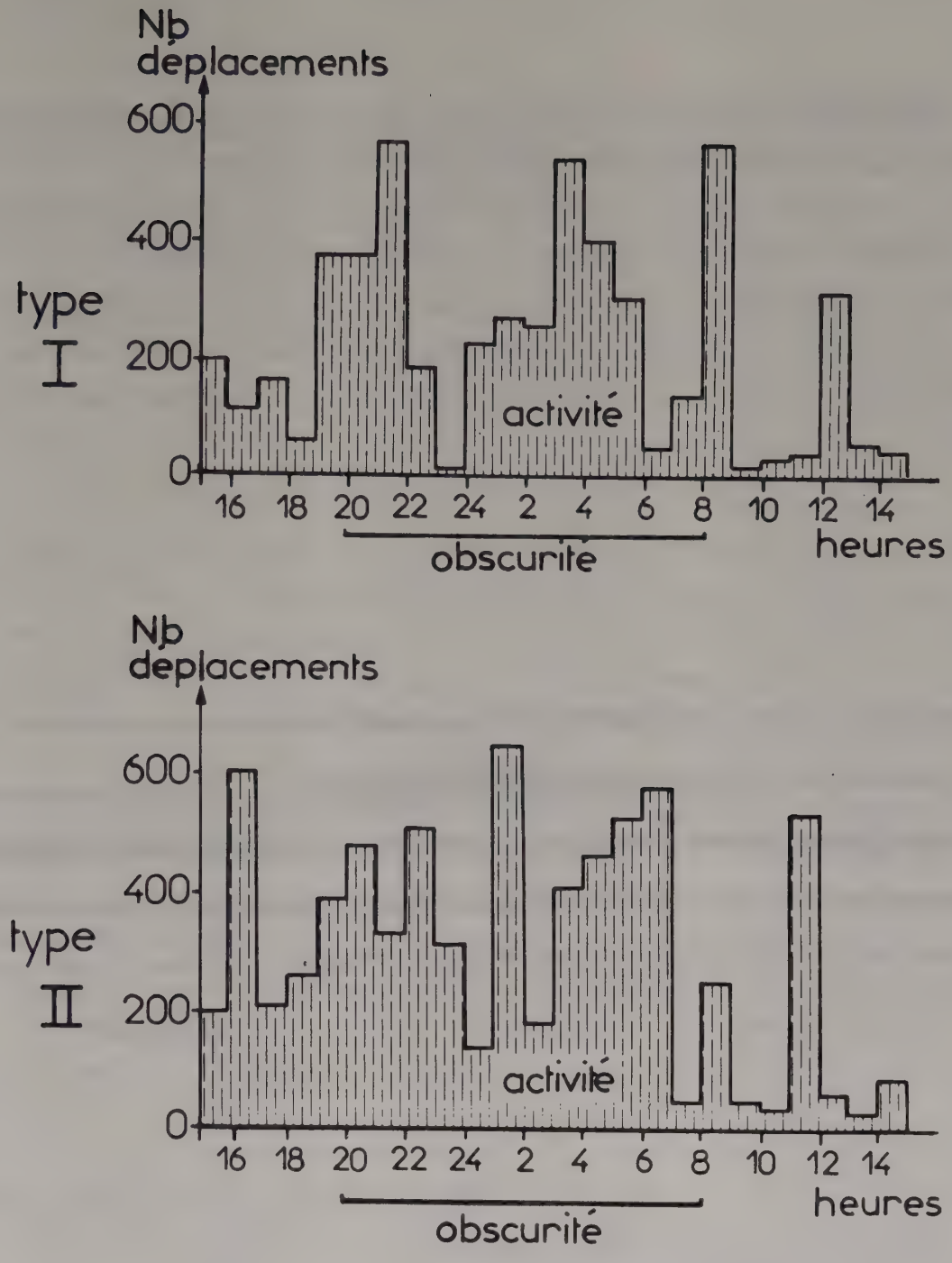


Fig. 27 : Mesure de l'activité spontanée dans l'actimètre, en ordonnée quantité de déplacement par heure, en abscisse les différentes heures de la journée (moyenne sur 72 heures).
En haut : pour ce type de rats les déplacements se font surtout la nuit
En bas : on constate une alternance d'activité et d'immobilité quelle que soit la période du nycthémère.

3° - Caractéristiques macrophysiologiques des activités des noyaux Centre-Médian et Globus Pallidus pendant les différents stades :

Les électrodes destinées aux coagulations servent à enregistrer auparavant l'activité des neurones situés dans le complexe CM-Pf. Nous avons également placé des macro-électrodes plus en avant et latéralement (A : 7; L : 3,5; H : 4,3) de façon à enregistrer l'activité électrique du Globus Pallidus dont on a, par ailleurs, étudié les relations avec le Centre-Médian.

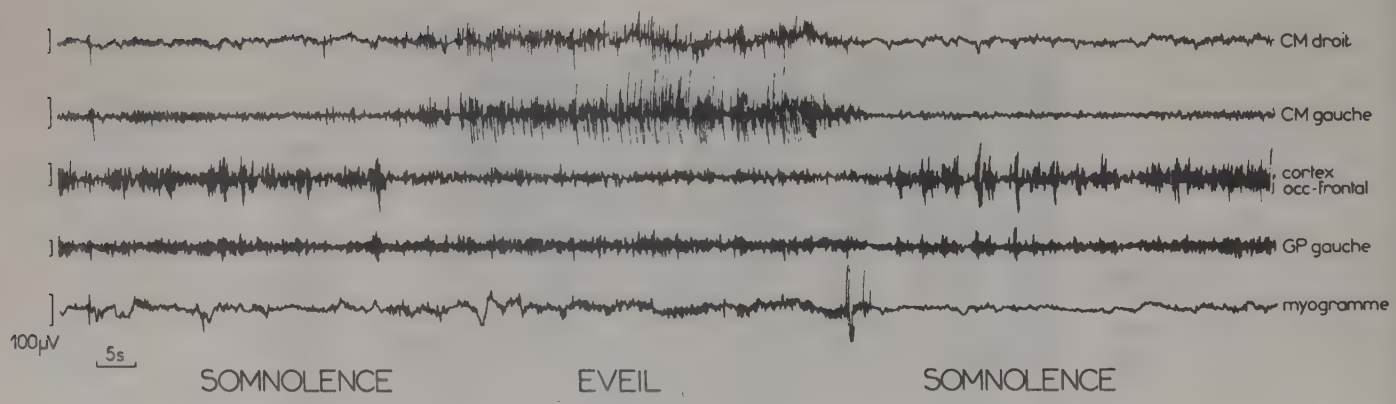


Fig. 28 : Enregistrement polygraphique de 150 secondes. On peut voir sur cette figure une dissociation entre l'activité du CM et celle du cortex. L'activité très désynchronisée du CM pendant les ondes en fuseaux, caractéristiques de l'endormissement sur le cortex (ou de la veille immobile d'après ROUGEUL 1972), fait place à des ondes assez fréquentes mais de grande amplitude pendant la période transitoire de l'éveil, (il s'agit du même rat que sur la fig. 25).

Phase de sommeil paradoxal : durant cette période, l'activité enregistrée dans ces deux noyaux présente des caractéristiques similaires à celles des dérivations corticales : faible amplitude (20 à 30 µV pour le CM et 70 µV pour le GP) et fréquence assez élevée supérieure à 10 cycles/s) (voir fig.28).

Phase de sommeil à ondes lentes : cette phase se caractérise par un tracé dont les ondes ont de grandes amplitudes (70 µV pour le CM et 150 pour le GP) alors que les fréquences en sont plus basses (6 c/s pour le CM et pour le GP); dans ce dernier cas il semble qu'on voit se surimposer un rythme très lent -2 c/s- sur le rythme précédemment décrit.

Phase d'éveil : généralement cette phase se traduit par une activité irrégulière mais de faible amplitude et grande fréquence, cependant chez 5 rats, nous avons constaté assez fréquemment un phénomène particulier dans les premiers stades d'endormissement que nous considérons comme de l'éveil : il arrive que les rats passent un certain temps par une période d'alternance de veille et de somnolence avant d'entrer dans une phase typique de sommeil à ondes lentes. Dans ces cas-là, comme l'indique la figure 28 , on observe une dissociation entre les tracés corticaux et ceux du CM : durant la période fusoriale de l'endormissement cortical, le tracé recueilli sur les électrodes CM est très désynchronisé et,par contre, nous voyons des activités lentes en fuseaux durant une phase d'éveil cortical précédant à nouveau des fuseaux. Il est possible de rapprocher ce type d'éveil de celui décrit par ROUGEUL et coll. et CORVISIER, et appelé rythme de veille immobile (RVI)chez le chat.

C) Effets de la lésion du complexe CM-Pf :

Ainsi que nous l'avons décrit dans les techniques, les électrocoagulations étaient réalisées par le passage du courant à travers les électrodes qui servaient à la dérivation des activités électriques des noyaux. Celles-ci étaient donc déconnectées de l'enregistreur uniquement pendant une minute environ - durée de deux coagulations : 40 s. plus temps de manipulation - . Le rat demeurait dans la cage et n'était pas anesthésié.

1° - Effets immédiats de la coagulation

a) Quelques secondes après les coagulations, le tracé cortical semble un tracé normal d'éveil pendant 30 à 60 secondes alors qu'un tracé plat caractérise les dérivations CM et GP. Puis des manifestations électriques commencent, de grande amplitude et irrégulières, à apparaître sur ces dérivations[Φ] alors que les plumes reliées aux électrodes corticales ne présentent plus de déflections. Ceci dure 2 à 3 minutes. Sur le plan du comportement le rat reste assez immobile, comme contracté, au cours de cette phase suivant immédiatement l'arrêt du passage du courant.

b) L'animal présente des clonies musculaires durant lesquelles on peut voir sur tous les tracés, des ondes épileptoïdes de grande amplitude. La durée de l'épilepsie a été variable d'un animal à l'autre (comprise entre 1 heure et 6 heures environ). L'examen histologique a montré une bonne corrélation entre l'étendue de la lésion et la durée de cette phase. Le retour à un tracé normal se fait progressivement par disparition des grandes ondes qui demeurent le plus longtemps associées aux périodes de sommeil à ondes lentes.

2° - Effets à long terme sur les différents stades de vigilance

TABLEAU VI - 1

rats	durée perturb. post op ~	SP			SL			E		
		pré	post	diff.	pré	post	diff.	pré	post	diff.
1	1h 30	10.6	9.7	↘ NS	38.6	42.5	↗ NS	50.8	47.8	↘ NS
2	1h 40	7.3	6.8	↘ NS	42.5	34.7	↘ NS	50.2	58.5	↗ NS
4	2h 30	7.74	6.9	↘ NS	43	48.2	↗ NS	49.1	44.8	↘ NS
5	6h 30	6.9	6.1	↘ NS	41.6	26.1	↘ p<.10	50.8	67.8	↗ p<.10
6		7.28			44			48.7		
7	1h 30	6.75	7.75	↗ NS	23.5	25.8	↘ NS	64.4	68.2	↗
8	5h	7.1	6.4	↘ NS	40.1	29.2	↘ p<.10	52.8	64.4	↗ p<.10
9	2h 30	8.3	7.1	↘ NS	38.8	27.8	↘ p<.10	52.9	65.1	↗ p<.10

Le tableau VI 1, donne les résultats moyens que nous avons obtenus pour chaque rat. Nous pouvons les résumer comme suit :

- Lorsque la période d'épilepsie est passée, on retrouve les trois stades de sommeil définis plus haut.

Φ On peut les enregistrer en dérivant à partir de la pointe de l'électrode concentrique, car elle se situe à la limite inférieure de la lésion produite par l'anneau.

- Presque tous les animaux présentent une baisse du temps de sommeil paradoxal, mais elle n'est pas statistiquement significative.
- En règle générale, les phases de sommeil à ondes lentes sont plus courtes, l'éveil occupant plus de temps. Pour trois animaux, ces variations sont significatives.
- Seuls les rapports de la durée du sommeil total ou du sommeil à ondes lentes sur la durée de l'éveil révèlent des variations significatives (tableau VI - ?).

TABLEAU VI - ?

rats	SP+SL / E		SP / SL		SP / E		SL / E	
1	.968	1.092 ↗	.274	.228 ↘	.208	.202 ↘	.759	.889 ↗
2	.992	.709 ↘	.171	.195 ↗	.145	.116 ↘	.846	[.593] ↘
4	1.032	1.229 ↗	.180	.143 ↘	.157	.154 ↘	.875	1.075 ↗
5	.956	[.633] ↘	.165	.233 ↗	.135	.089 ↘	.818	[.384] ↘
6	1.059		.165		.149		.903	
7	.469	.491 ↗	.228	.300 ↗	.104	.113 ↗	.458	.378 ↘
8	.892	[.553] ↘	.177	.219 ↗	.134	.099 ↘	.759	[.453] ↘
9	.890	[.530] ↘	.210	.250 ↗	.150	.104 ↘	.745	[.423] ↘

Les résultats encadrés représentent des modifications dont la probabilité d'erreur calculée statistiquement est inférieure à $p < 0,10$.

On peut en conclure que la lésion n'entraîne pas systématiquement des modifications très importantes, mais lorsqu'elles existent, elles sont toujours dues à une augmentation de la quantité d'éveil par rapport aux différentes phases de sommeil.

3° - Effet sur la distribution des phases dans le nycthemère

La lésion n'entraîne jamais de modifications de répartition dans le cycle. La figure 29 montre l'exemple d'un rat de type I (répartition inégale des divers stades la nuit et le jour) dont les périodes d'éveil s'allongent considérablement, au détriment des périodes de sommeil, après la lésion, sans pour autant que la répartition horaire des divers stades soit modifiée.

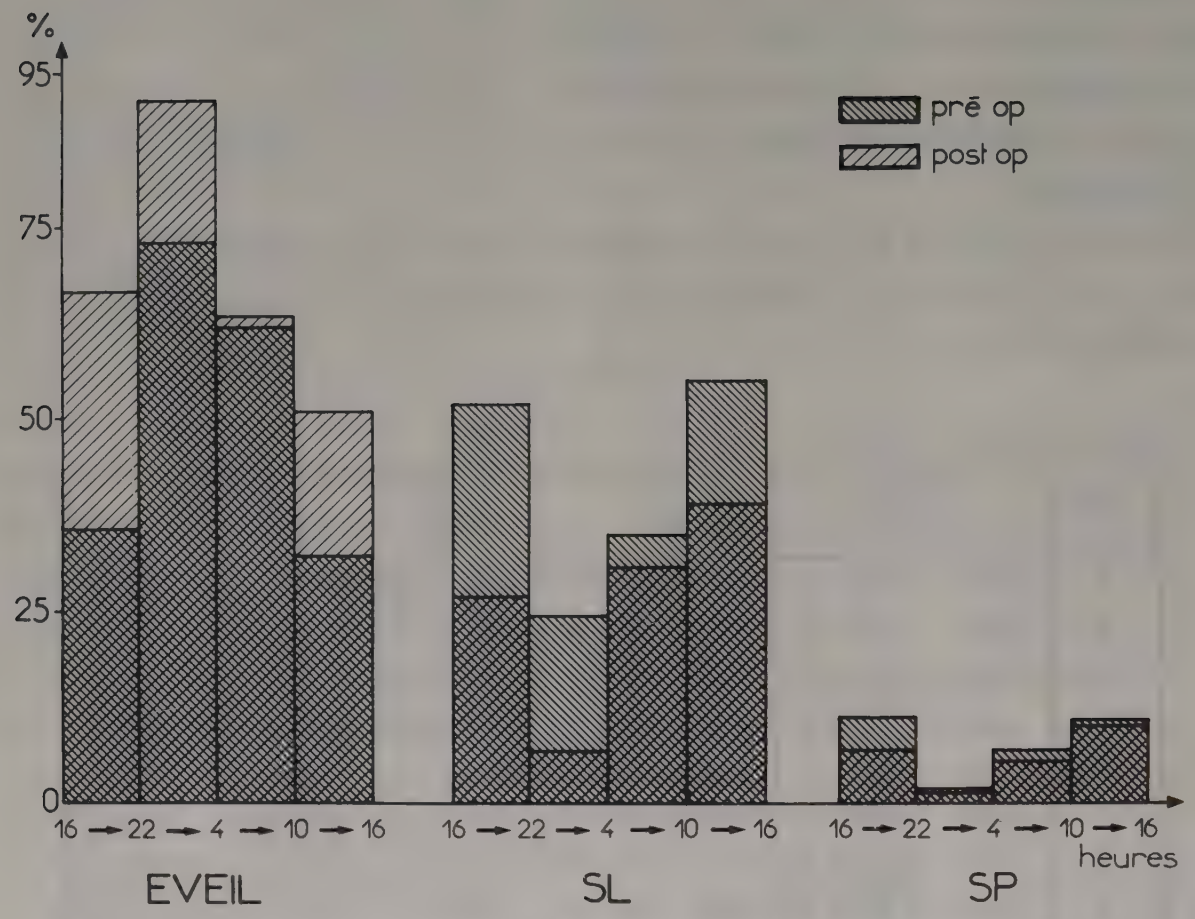


Fig. 29 : Quantité moyenne par tranches de 6 heures des trois stades avant et après l'ablation du complexe CM-Pf.
à gauche : éveil; au milieu : sommeil à ondes lentes;
à droite : sommeil paradoxal.
On peut noter que la quantité d'éveil augmente après l'opération alors que les pourcentages de S.L. et S.P., diminuent. Cependant la répartition par tranches de 6 heures n'est pas modifiée.

4° - Effets sur la morphologie des tracés corticaux et pallidaux

Une analyse spectrale très fine n'ayant pas été réalisée, il est impossible de donner une réponse catégorique à ce sujet, mais il ne semble pas à la simple lecture attentive des tracés que leur morphologie soit très différente de celle que l'on voyait avant la lésion. Nous avons remarqué cependant une légère augmentation de l'amplitude des ondes durant les phases de sommeil à ondes lentes.

Il faut noter après les lésions, l'absence de ces phases d'endormissement ou de somnolence que nous avons rapprochées des rythmes de veille immobile (RVI).

DISCUSSION

L'analyse des effets de la lésion du complexe CM-Pf sur le comportement, nous a conduits à tester l'hypothèse d'une perturbation dans les modalités d'activation corticale. Une telle perturbation pourrait se manifester, soit par une désorganisation de la rythmicité propre des divers stades définis, soit par une variation dans leurs durées, soit par des modifications dans la configuration des activités électrophysiologiques recueillies.

A) Le cycle nycthéméral :

L'absence de modification du cycle nycthéméral aussi bien chez les rats très actifs que les autres, n'est pas tellement surprenante si l'on considère les hypothèses actuellement retenues, sur les mécanismes biochimiques responsables de la régulation des cycles. Bien que des mécanismes cholinergiques soient nécessaires à l'apparition de ceux-ci, la régulation de leur durée paraît dépendre du taux de sérotine cérébrale (HARTMANN 1967). Le raphé ou des noyaux sérotoninergiques situés dans le bulbe ou le pont seraient les seuls indispensables pour une telle régulation. Chez le chat, des ablations de structures analogues aux nôtres n'ont pas entraîné de modifications cycle veille-sommeil à partir du 2ème jour suivant l'intervention - (NAQUET 1965 ; LANOIR 1972).

B) Les diverses phases du sommeil et le tracé électroencéphalographique :

- Morphologie des tracés : d'une manière générale, nous pouvons dire que les effets de la destruction du complexe CM-Pf n'entraînent pas de variations très importantes de la morphologie du tracé électrocorticographique. En ceci nous sommes d'accord avec les données de LANOIR (1972) sur le chat : "toutes les ondes lentes et rapides qui constituent un ECG normal sont encore présentes" et celle de DELACOUR (1968) chez le rat, bien que ses enregistrement portent seulement sur des séances de trois heures.

- Durée des cycles : en ce qui concerne la durée totale des trois stades de vigilance que nous avions préalablement définis, il se dégage de nos expériences une double constatation :

1) le manque d'homogénéité des résultats, variations dans des sens opposés ou absence de modifications ;

2) lorsque les résultats mettent en évidence des variations systématiques du comportement (4 sur 8), elles sont caractérisées de la façon suivante :

= augmentation significative de la durée quotidienne d'éveil,

= diminution de la durée des périodes de sommeil à ondes lentes,

= diminution non significative des périodes de sommeil paradoxal.

- La phase paradoxale : on peut écarter l'hypothèse que lamodification du comportement, à la suite des lésions du complexe CM-Pf, serait en partie due à des perturbations du sommeil paradoxal, puisque celui-ci diminue de façon non significative. Là également, nous sommes d'accord avec les résultats obtenus chez le Chat pour des lésions similaires : LANOIR (1972) a montré la possibilité d'une genèse normale du sommeil paradoxal dont la quantité est toutefois moindre. D'après JOUVET (1965) la région de génèse et de contrôle ne se situe pas et n'est pas en relation avec les structures que nous avons détruites. Des perturbations du S.P. plus importantes que celles mises en évidence dans notre travail se voient lorsque l'on pratique une section sagittale atteignant la moitié antérieure de la formation réticulée mésencéphalique ou les structures pontiques et bulbaires chez le singe et le chat (BATINI, 1967) ; (MICHEL, 1967 ; MANCIA, 1968). Une diminution importante de cette phase est également signalée par JONES (1969) à la suite de coagulations des cellules noradrénergiques de la F.R. mésencéphalique.

L'importance des troubles observés après de telles lésions comparés à ceux que nous avons mis en évidence, ne nous permet pas d'attribuer au complexe CM-Pf un rôle important dans la genèse ou la régulation du comportement de sommeil.

- La phase d'éveil : l'existence d'un éveil normal montre qu'il n'y a pas de perturbations graves du système activateur ascendant. Par contre, il nous reste à expliquer la plus grande fréquence et durée de cette phase, au détriment des différents stades de sommeil, en particulier du sommeil à ondes lentes. La destruction possible dans cette zone thalamique médiane d'une partie importante du système thalamique diffus inhibiteur, peut expliquer la persistance d'une activation corticale importante par une levée d'inhibition. D'autre part, il n'est pas impossible que nous ayions parfois considéré comme faisant partie du sommeil à ondes lentes ces phases de somnolence ou "RVI", et du fait de leur disparition après la lésion du complexe CM-Pf, il n'est pas étonnant que la quantité de SOL s'en trouve modifiée par défaut. Nous réservons pour la discussion générale, les hypothèses sur l'origine éventuellement thalamique de ces périodes en soulignant toutefois ici qu'elles entrent dans le cadre des théories sur le rôle inhibiteur de cette partie du thalamus médian non spécifique.

Les travaux d'ANGELERI et coll. (1969) et de LANOIR (1971) ont porté sur des destructions de noyaux thalamiques. Leurs résultats s'apparentent aux nôtres puisque des "lésions des noyaux spécifiques et non spécifiques du thalamus, même de taille importante, n'altèrent pas le rythme veille-sommeil et le développement des deux phases de sommeil, bien que la phase de sommeil lent présente des activités électriques avec des fuseaux modifiés.

L'absence d'homogénéité des résultats que nous avons maintes fois signalée sur le plan du comportement pourrait être expliquée à partir de l'hypothèse de MONNIER (1960) qui sera plus longuement discutée au chapitre prochain, selon laquelle les territoires aspécifiques du thalamus se composent, en réalité, d'un mélange de deux systèmes antagonistes : l'un mis en jeu par la stimulation à basse fréquence, et activé ou libéré par les neuroleptiques, est capable de provoquer le sommeil, l'autre qui prédomine lorsque la stimulation a une fréquence élevée, et qui est sensible aux drogues exci-

tantes, n'est qu'une extension diencéphalique du système activateur ascendant de la Formation Réticulée Mésencéphalique.

L'augmentation de l'éveil et la diminution du sommeil paradoxal, nous montrent s'il est besoin que malgré une ressemblance formelle, les stades d'éveil et de sommeil paradoxal sont de nature tout à fait différente (cf. discussion TIMO-IRARIA, 1970).

DISCUSSION GENERALE

Avant d'interpréter les résultats que nous avons obtenus et de replacer le rôle du complexe Centre-Médian - Parafasciculaire dans le cadre général des processus d'apprentissage et de conditionnement, il nous paraît important de rappeler les principaux résultats obtenus et de préciser davantage la portée des méthodes que nous avons utilisées :

- la technique des lésions,
- les différentes mesures comportementales.

Puis nous discuterons les résultats obtenus et nous les interprèterons en fonction des connaissances anatomiques et physiologiques tirées de la littérature et des éléments qui ont été acquis à partir de l'étude des activités électriques corticales et sous-corticales.

I - LA TECHNIQUE DES LESIONS

L'essentiel des arguments en sa faveur tient dans la grande difficulté des autres techniques d'intervention physiologiques dont le comportementaliste peut disposer, à savoir : la stimulation d'une structure ou bien l'enregistrement de l'activité globale ou unitaire de celle-ci durant les diverses phases de l'acquisition ou de la rétention.

Les avantages que nous avons retenus sont les suivants :

- L'absence d'un équipement d'électrodes pour l'enregistrement ou la stimulation laisse à l'animal son entière liberté de mouvement alors que sa présence peut représenter une certaine gêne qui doit nécessairement se traduire sur le plan électrophysiologique ou comportemental.
- Contrairement à ce qui se passe dans les expériences de stimulation, la perturbation entrainée par la lésion est très antérieure à la période où l'on étudie le comportement. L'existence de modifications liées à un état de stress ne peut être invoquée puisqu'il s'agit d'un effet de longue durée.

- L'enregistrement des variations électriques, globales ou unitaires, pendant le conditionnement, échappe également aux inconvénients du stress, mais leur interprétation reste difficile. L'enregistrement d'un ou plusieurs neurones suffit-il pour donner des informations concernant le fonctionnement d'une structure qui en comprend plusieurs milliers ? Se pose également la question de la nature de la relation entre les signaux recueillis et le comportement. Par exemple, quel est le phénomène significatif dans le cas d'enregistrements d'activités unitaires :
  - la présence ou l'absence de potentiel d'action,
  - le nombre total de ceux-ci,
  - leur groupement, leur distribution temporelle ?
- Enfin, il est relativement facile de contrôler l'étendue des modifications anatomiques consécutives à une lésion, par la méthode histologique.

Bien que la technique que nous ayons choisie permet d'éviter certains inconvénients, il en est d'autres qui lui sont spécifiques.

1° - Nous ne savons pas quelle est l'extension spatiale et temporelle d'une lésion dans un ensemble fonctionnel aussi complexe que le cerveau. Il nous est impossible de connaître les effets anatomiques et biochimiques du dysfonctionnement introduit à court et à long terme par une lésion, qui, outre la destruction neuronique entraîne la suppression du tissu glial, de vaisseaux sanguins, des modifications de l'équilibre hydrominéral, des perturbations dans les médiateurs et des dégénérescences lointaines. D'autre part, des compensations s'introduisent plus ou moins rapidement, soit sous la forme de vicariances de fonctions, de régénération des tissus, ou même d'adaptation de l'animal à un nouveau rapport avec le milieu externe.

Ces problèmes seraient considérablement simplifiés par l'utilisation des lésions réversibles. Malheureusement des techniques telles que le blocage réversible par le froid exigent la fixation d'un dispositif sur la tête de l'animal encore encombrant et incompatible avec un comportement normal, en tous cas chez le rat.

2° - La structure lésée peut être directement responsable d'un ou plusieurs maillons de la chaîne des réactions qui nous intéressent, ou bien intervenir indirectement sur un mécanisme dont les phases principales ne sont pas perturbées.

3° - Si l'on admet le postulat suivant lequel la lésion d'une structure modifie la fonction qui lui est spécifique, il faudrait avant de comparer l'évolution comportementale d'un groupe d'animaux à un autre, s'assurer de l'homogénéité de chaque groupe, afin d'éliminer toute autre cause de variabilité que celle entraînée par la lésion. C'est surtout l'usage des statistiques employées couramment dans ces cas, qui nous parait méthodologiquement discutable. La rigueur statistique exigerait que la comparaison de deux groupes ne puisse se faire qu'une fois établie leur appartenance à un même ensemble parent. Cette condition est rarement remplie. Il faudrait apparier non seulement la souche, l'âge, le sexe, mais aussi des caractéristiques individuelles telles que le niveau d'activité, l'émotivité dont dépendent la rapidité et le niveau d'apprentissage. Nous avons pu constater dans le courant de nos expériences à quel point ces facteurs influent sur l'ampleur des effets observés. L'obtention de meilleures conditions expérimentales, pourrait se faire soit par le recours systématique à des souches pures d'animaux, soit en sélectionnant des animaux présentant des caractéristiques comportementales précises et mesurables.

Nous n'avons pas pu expérimenter dans ces conditions idéales, mais nous nous sommes efforcés de nous en rapprocher en regroupant les rats selon deux critères : la vitesse et le niveau d'apprentissage, d'une part, le niveau d'activité spontanée,de l'autre.

Nous avons pu mettre en évidence les résultats suivants, grâce à l'utilisation de trois techniques différentes permettant d'évaluer la taille et la localisation des lésions :

- La destruction d'une zone correspondant au complexe CM-Pf entraîne des perturbations du comportement naturel et conditionné chez le rat ; on peut les considérer comme spécifiques puisque la destruction des régions voisines, antérieures ou postérieures n'entraînent pas ces mêmes effets.

- Il existe une relation entre la taille de la lésion et l'importance des déficits observés.

- La nature des perturbations est différente selon les tests employés et les niveaux de performance et d'activité spontanée pré-opératoire des animaux.

- Toutes les analyses histologiques que nous avons effectuées ne nous ont jamais permis de délimiter à l'intérieur du complexe CM-Pf, des régions responsables de tel ou tel effet particulier. Cela nous amène à formuler l'hypothèse de l'hétérogénéité fonctionnelle de cette structure.

II - EFFETS DES LESIONS SUR LE COMPORTEMENT

A) Effets généraux sur le comportement.

Rappelons brièvement, qu'au cours de toutes les observations générales faites systématiquement sur les rats, nous n'avons pas noté de modifications comportementales à partir du troisième jour post-opératoire : ni perturbations motrices ou de l'équilibration, ni variation apparente de l'émotivité, ni modifications dans le régime alimentaire et la prise de poids. Les alternances de veille et de sommeil au cours du rythme nycthéméral restaient semblables à celles qui caractérisaient le rat avant l'opération.

B) Effets sur des mécanismes intervenant de façon indirecte sur l'expression du conditionnement.

1° - Nous avons pu voir que l'effet des lésions du CM-Pf était comparable quel que soit le type de stimulus que nous ayons utilisé (visuel et sonore) et à plusieurs reprises nous avons discuté pour la réfuter, l'hypothèse d'une

participation du CM-Pf au traitement des messages sensoriels constituant soit le SC, soit le SI.

2° - L'idée que l'effet de telles destructions porterait sur l'intégration d'un type spécifique de motivation nous parait à écarter. Nos expériences infirment l'hypothèse d'un rôle exclusif de cette région thalamique dans les conditionnements de type défensif.

3° - De même nous n'avons pas estimé que la participation des neurones du CM aux processus de conservation de la trace mnésique était déterminante, des réponses aussi complexes que celle du DRL 20 étant plus nombreuses après la lésion dans le retest, que dans les premières séances d'apprentissage. Il faut également noter l'amélioration très nette des performances dans le test de Mowrer-Miller dès que l'intervalle temporel entre SC et SI a augmenté. Ces faits prouvent bien qu'un schéma de la réponse a été conservé.

Nous trouvons un argument supplémentaire pour étayer ces trois points dans le fait expérimental que la lésion du CM-Pf n'a pas d'effet apparent sur la réponse conditionnée classique (DELACOUR 1968).

Les modifications que nous avons observées dans les performances des rats, après la lésion CM-Pf, sont donc liées spécifiquement à la nature des tests que nous avons utilisés. Il nous parait intéressant d'analyser ces tests en tenant compte essentiellement des facteurs modulant les probabilités d'apparition des réponses. Nous admettons qu'il existe des mécanismes d'inhibition ou d'excitation responsables de l'émergence d'un comportement stable dont nous avons pour mesure les performances obtenues dans les différents tests. La perturbation de ce comportement par les lésions que nous avons pratiquées entraîne des variations positives ou négatives des performances.
a) les rats en situation d'exploration dans les divers tests d'activité spontanée, peuvent se déplacer librement dans les enceintes pendant une durée déterminée. Dans ce cas, le probabilité d'apparition de la réponse naturelle (exploration - locomotion) est très grande après la période d'accoutumance au nouveau milieu. Le facteur limitant sera interne (fatigue ou baisse de curiosité). Le protocole expérimental ne prévoit pas de récompenser ou de punir, quelle que soit la réponse. Le nombre de réponses augmente d'abord pendant la

séance, ainsi que d'une séance à l'autre, puis se stabilise ou même diminue selon la quantité d'information extéroceptive ou proprioceptive que l'animal reçoit de la situation. C'est ainsi que, pendant la durée des mesures, le nombre moyen de réponses diminue rapidement dans le "couloir", se stabilise dans l'"actimètre" et ne cesse d'augmenter dans le "labyrinthe ouvert". La performance reflète donc assez exactement l'état d'activation central non spécifique de l'animal.

b) L'épreuve "runway" se déroule dans une enceinte identique à celle du "couloir", la réponse naturelle est la même, mais la présence du renforcement alimentaire, au bout de l'allée, augmente la probabilité d'apparition de cette réponse. Les rares réponses inadéquates (immobilité ou retour en arrière) ne sont pas sanctionnées négativement. Une excitation d'origine interne ou externe provoque l'amélioration des performances. L'inverse se produit dans le cas d'une inhibition. L'absence de renforcement entraîne, selon les principes de PAVLOV, une inhibition active de la réponse, ou extinction, qui est étudiée également au cours de cette épreuve.

c) la situation est plus complexe dans l'épreuve de MOWRER-MILLER : le choc électrique peut provoquer un nombre non négligeable de réponses naturelles ou inconditionnelles : cris, défécations, mictions et autres réactions végétatives, déplacements dans la cage, sauts en l'air, accroupissements. Parmi celles-ci, seul le déplacement sera suivi de la cessation du choc à condition qu'il se fasse dans un sens déterminé (passage de l'autre côté de la barrière) et le plus rapidement possible. Les performances vont s'améliorer avec la disparition des mauvaises réponses et surtout grâce à l'augmentation sélective de la précision et de la rapidité des réponses correctes. Il y a un double phénomène d'excitation spécifique et d'inhibition générale qui est nécessaire pour l'apprentissage et la rétention de cette réponse conditionnée.

d) au cours de l'apprentissage du DRL 20, le conflit entre excitation et inhibition existe également. Il y a d'abord sélection de la réponse adéquate (appuyer sur une pédale pour obtenir une pastille d'aliment). Cette réponse devra, de plus, satisfaire à un critère temporel puisqu'elle doit être différée de 20 secondes au moins.
Ici l'amélioration de la performance dépend d'une diminution de la fréquence

d'apparition de la réponse sélectionnée. L'inhibition est très spécifique ; l'apparition d'une excitation généralisée qui se traduit par d'autres types de réponses motrices appelées "réponses de substitution", n'étant pas sanctionnée, comme le sera la réponse sélectionnée si le délai d'attente n'est pas respecté.

Les lésions pratiquées dans le complexe CM-Pf donnent les résultats suivants :

- des améliorations de performances dans les mesures d'activité
  les vitesses de parcours du "runway"
- des déficits dans les performances au cours de l'extinction dans le"runway"
  de l'épreuve de MOWRER-MILLER
  de l'épreuve DRL 20

Etant donnée l'analyse des épreuves faite précédemment, la responsabilité de ces modifications comportementales peut être attribuée pour l'activité spontanée, le runway (rétention et extinction) et le DRL, à un phénomène peu spécifique d'excitation générale ou de levée d'inhibition, s'exerçant sur l'ensemble des manifestations motrices de l'individu.

L'effet des lésions du CM sur l'activité électrocorticographique est compatible avec un tel mécanisme : il se traduit dans la majorité des cas par une augmentation significative mais peu importante des phases d'éveil par rapport à celles de sommeil sans altérer le rythme nycthéméral.

Par contre nous allons rencontrer des difficultés pour interprêter les effets observés dans l'épreuve de MOWRER-MILLER : en effet deux hypothèses peuvent rendre compte de la baisse des performances,

- soit la diminution d'un tonus excitateur responsable spécifiquement de la réponse conditionnée,
- soit la levée d'une inhibition s'exerçant sur les réponses qui pourraient entrer en compétition avec la réponse sélectionnée (par exemple "freezing responses").

La deuxième explication aurait l'avantage d'attribuer à un mécanisme unique (levée d'inhibition) toutes les perturbations entraînées par la lésion du CM-Pf dans nos expériences. Cependant deux arguments contredisent cette hypothèse :

1) dans l'épreuve de MOWRER-MILLER, les rats dont les scores post-opératoires sont les moins détériorés présentent la plus grande activité spontanée.
2) l'injection d'une drogue excitatrice entraîne une réversibilité partielle des déficits consécutifs à la lésion.

Cette analyse de l'effet de la lésion du complexe CM-Pf sur les divers tests utilisés nous amène à conclure qu'il existe deux mécanismes fonctionnels différents :
- l'un exerçant un tonus inhibiteur sur la probabilité d'apparition de réponses conditionnées ou non.
- l'autre rendant compte d'une excitation plus spécifique à un type de réponse précis.

III - RELATION AVEC LES ASPECTS ANATOMO-FONCTIONNELS DU COMPLEXE CENTRE-MEDIAN - PARAFASCICULAIRE

A) Hypothèse d'une intervention sur l'activation corticale et le niveau de vigilance.

Rappelons que le complexe CM-Pf, de même que les formations intralaminaires, le noyau ventral-antérieur, le noyau réticulaire du thalamus et les noyaux de la ligne médiane, fait partie du système thalamique diffus ou thalamus non spécifique. Depuis les travaux de DEMPSEY et MORISON (1942) de nombreux auteurs ont attribué à ce système un rôle dans le contrôle de l'état de vigilance (JASPER 1949, HANBERRY 1953, JASPER 1954-1960, STARLZ et WHITLOCK 1952, MAGOUN 1952, PAPEZ 1956). Cependant à partir des années 1960, les données anatomo-physiologiques ont montré que les relations entre le système thalamique diffus et le cortex sont plus complexes qu'on ne l'avait prévu. Ainsi que nous l'avons déjà signalé, selon les paramètres utilisés, la stimulation du thalamus produit des effets antagonistes sur l'activité corticale (MONNIER et coll. 1960, ROITBAK 1966) et sur le comportement (GRASTYAN et coll. 1965, BUCHWALD et coll. 1967, SKINNER et LINDSLEY 1967, KEENE 1973).

Il n'est ni nécessaire ni possible de trancher dans ce débat qui a passionné de nombreux auteurs (ARDUINI et TERZUOLO 1951, MONNIER et coll. 1960, SCHLAG et coll. 1961-1963, SCHLAG et CHAILLET 1966, SCHLAG et VILLABLANCA 1967, WHITLOCK et SCHREINER 1954, VELASCO et coll. 1968) mais c'est pour nous l'occasion de retrouver dans la littérature, avec des techniques différentes et sur des sujets différents (chat, singe), la confirmation de l'hétérogénéité fonctionnelle que nous avons mise en évidence par les tests utilisés après lésion du CM-Pf.

Il semble qu'un certain accord se soit fait en ce qui concerne les données anatomiques (SCHEIBEL et SCHEIBEL 1967) puis électrophysiologiques (ROBERTSON 1973) sur les voies du système thalamique diffus. Elles seraient au nombre de deux, l'une passant par le subthalamus et l'autre plus dorsale qui serait interrompue dans le cas de lésions atteignant le CM-Pf. La destruction de ce système thalamique diffus produirait la levée d'une inhibition que nous venons de décrire sur le plan comportemental. Nous pouvons également lui attribuer la responsabilité de l'allongement des phases d'éveil au détriment des phases de sommeil et surtout de sommeil à ondes lentes. Certains auteurs considèrent le système thalamique diffus et en particulier le complexe CM-Pf comme responsable de l'apparition des ondes lentes corticales synchrones du sommeil (voir revue dans BUSER 1964).

Sans aller jusqu'à attribuer au seul complexe CM-Pf la genèse d'une inhibition corticale responsable de l'endormissement, rappelons l'importance des relations entre ce système et le niveau de vigilance (cf. discussion du chapitre VI). Avec des techniques différentes, les travaux de GUILBAUD et col. (1970-1972) ont confirmé récemment l'existence de telles relations en montrant les variations d'amplitude des réponses évoquées dans le CM selon les phases de vigilance du chat.

Au cours du paragraphe précédent, nous avons analysé les épreuves et les modifications des performances après lésion. C'est ainsi que nous avons mis en évidence deux effets comportementaux distincts à la suite des lésions :

- une levée d'inhibition assez générale
- un défaut d'excitation qui peut être en partie compensé par l'administration d'un analeptique.

Il est permis de se demander si, sur le plan anatomique, il y a recouvrement entre ces deux fonctions.

Le système thalamique diffus ne comprend pas seulement le noyau CM mais d'autres noyaux et en particulier le noyau Dorso-Médian que nous avons lésé au cours d'un certain nombre d'expériences.
Suivant les tests, l'effet de la lésion du DM est comparable ou opposé à celui de la lésion du CM :
- la destruction du DM comme celle du CM entraîne l'augmentation des performances dans les tests d'activité spontanée,
- par contre, elle est sans effet dans le test de MOWRER-MILLER, où, au contraire, les rats DM présentent même un accroissement du nombre des réponses conditionnées.

Il y aurait donc sur le plan anatomique, parmi les noyaux du thalamus médian,un système jouant de façon prédominante un rôle de frein et qui serait composé à la fois du CM et du DM, et un système excitateur plus localisé au CM.

B) Le complexe Centre Médian - Parafasciculaire et le contrôle moteur de la réponse.

Le CM reçoit des afférences en provenance de différentes structures et projette sur des structures impliquées dans le contrôle moteur. Il est établi depuis longtemps (BUSER 1965-1966) que le complexe CM-Pf module la voie efférente motrice.

Quelques travaux anatomiques déjà assez anciens (LE GROS-CLARKE et RUSSEL 1939) permettent de préciser les interrelations entre le thalamus et les corps striés. L'électrophysiologie n'a été étudiée pour ces structures que chez le chat et le singe et il est parfois délicat d'extrapoler d'une espèce à l'autre ; c'est pourquoi nous nous sommes contentés de rappeler des faits bien établis concernant l'anatomie et la physiologie de ce système.

Les fibres afférentes en provenance des noyaux gris de la base vers le thalamus médian viennent du globus Pallidus en passant à travers le champ H_1 de FOREL et se dirigent vers le noyau ventro-latéral (JOHNSON et CLEMENTE 1959, RANSON et coll. 1941, SCHULMAN et AUER 1957).

Le VL à son tour se projette vers le noyau dorso-médian, le CM et les noyaux intralaminaires. Il s'agit donc d'une voie indirecte multisynaptique.
PAPEZ (1942) a montré l'existence de fibres en provenance du noyau caudé, se projettant aux noyaux subthalamiques et dans la partie réticulée de la substancia nigra, ce qui est confirmé par JOHNSON (1961), YOSHIDA et PRECHT (1972).

VONEIDA (1960) met en évidence une voie caudato-pallido-thalamique. Il insiste sur son importance, considérant que toute influence caudale sur les systèmes sensoriels est transmise par l'intermédiaire de la partie médiane du pallidum et non par des connections directes entre noyau caudé et cortex ou entre cortex et thalamus.

JUNG et HASSLER (1960) admettent que "the most important afferents to putemen and caudate arise in the centrum medianum of the thalamus". Le CM est considéré comme une structure phylogénétiquement récente reliée avec le néostriatum. La majorité des efférences du centre-médian (structure surtout développée chez les primates) se dirige vers le néostriatum (POWELL et COWAN, 1956).

NAUTA et WHITLOCK (1954) considèrent que le noyau centre-médian projette vers le GP le Putamen et le Claustrum, ce qui est confirmé (chez le chat) par JOHNSON (1961) excepté pour le Claustrum.

Par ailleurs il existe des projections à partir du CM vers les noyaux antérieurs et réticulaires thalamiques, reliant ainsi le CM avec le cortex selon une voie diffuse non spécifique indirecte.

On peut schématiser les relations thalamo-striocorticales de la façon suivante : le VL qui reçoit des fibres du GP à travers le champ H, de FOREL, établi une liaison directe avec les noyaux centre-médian et dorso-médian qui envoient des fibres directes et collatérales, d'une part, aux corps striéset, d'autre part, aux noyaux intralaminaires également reliés aux corps striés. Cependant la majorité des efférences thalamiques médianes atteignent les noyaux antérieurs et réticulés. Ceux-ci projettent de façon diffuse sur le cortex dont certaines régions déchargent sur le caudé et le putamen qui à leurs tours envoient des fibres au GP bouclant ainsi le circuit, (voir fig.31), le cortex est relié au CM par des projections descendantes qui, selon certains auteurs, (MARSHALL et Mc LENNAN, 1971) seraient directes.

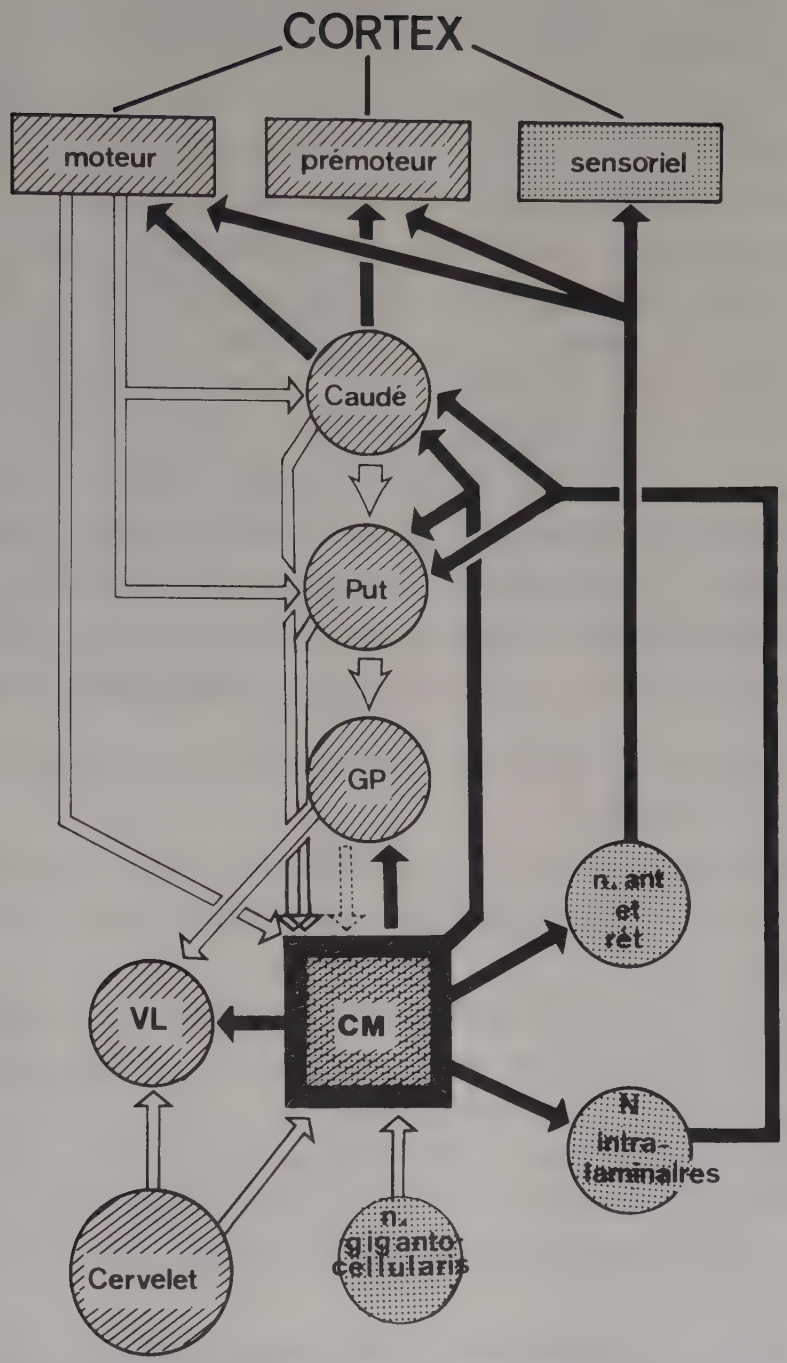


Fig. 31 : Représentation schématique et très partielle des relations entre le complexe Centre-Médian - Parafasciculaire et les autres structures corticales ou sous-corticales.

Nous avons figuré à droite les efférences et à gauche les afférences. Les structures dont les fonctions semblent liées davantage à la transmission ou au traitement de messages sensoriels sont figurés en pointillé. Les structures à fonction motrice prédominantes sont représentées par des hachures.

Au cours d'un travail électrophysiologique, nous avons pu systématiser les relations bidirectionnelles existant entre le CM et le globus Pallidus (GP), grâce à des techniques macro et micro physiologiques.

Cette étude a confirmé notre hypoyhèse de l'existence d'éléments inhibiteurs et excitateurs aussi bien dans le CM que dans le GP, permettant le contrôle excitateur ou inhibiteur des efférences et d'une autorégulation propre au système. L'hétérogénéité des cellules du GP et du CM avait été soulignée depuis longtemps dans les travaux électrophysiologiques sur le chat (ALBE-FESSARD 1961, KRAUTHAMER 1964, FELTZ 1967, BENITA 1971, CONDE 1968) "Le fait que la stimulation d'un même point des noyaux de la base excite certaines cellules tandis qu'elle en inhibe certaines autres, explique la complexité des phénomènes observés par macroélectrodes concentriques dans le centre médian " (KRAUTHAMER et ALBE-FESSARD 1963) (fig.32).

Il faut également rappeler les travaux anatomiques des SCHEIBEL (1967) qui révèlent chez le rat un mélange de types cellulaires dans le CM.

L'analyse des relations entre le GP et le CM nous ont révélé deux catégories de phénomènes :

1) des phénomènes très rapides : dépolarisation à très courte latence (du CM par le GP) suivie par une inhibition réciproque à brève latence (inférieure à 3 ms).

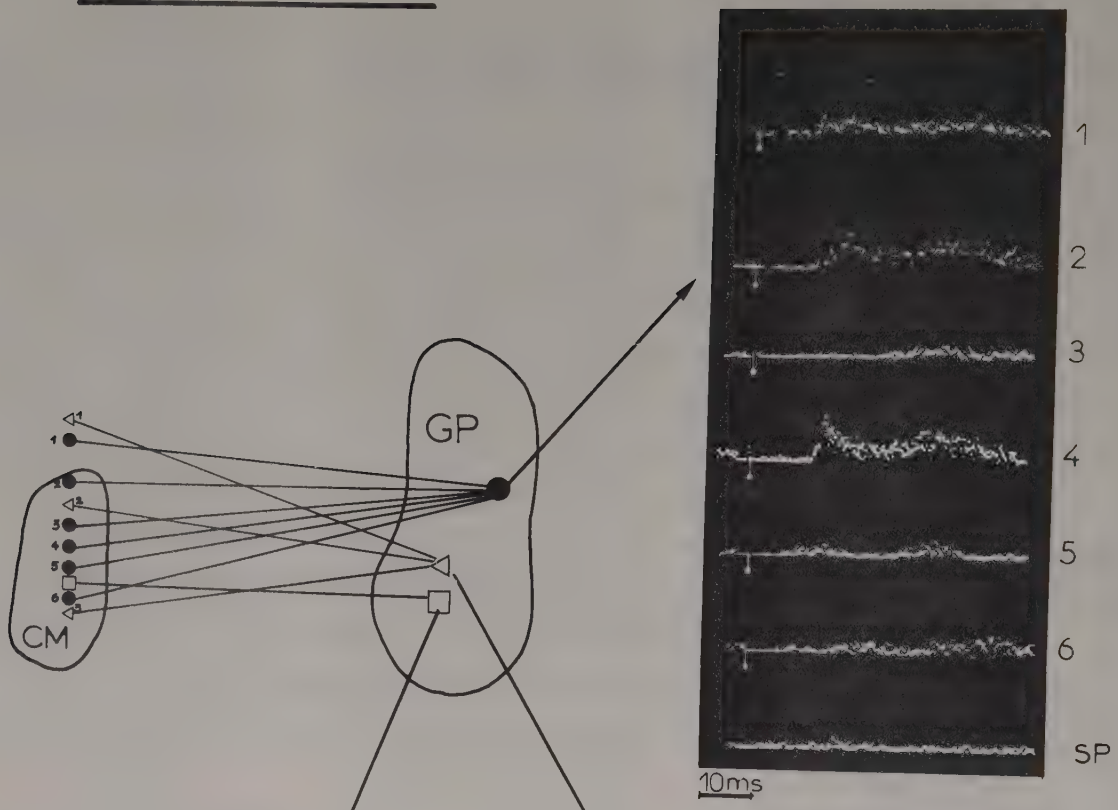
2) des réponses à apparition plus tardive (latence supérieure à 10 ms) qui se traduisent généralement par des hyperpolarisations dans les deux structures mais aussi par des dépolarisations.

Les manifestations du premier type témoigneraient d'une relation étroite autorégulée entre le CM et le GP, celles du deuxième type seraient la conséquence de la mise en jeu de tout le système striato-cortico-thalamique.

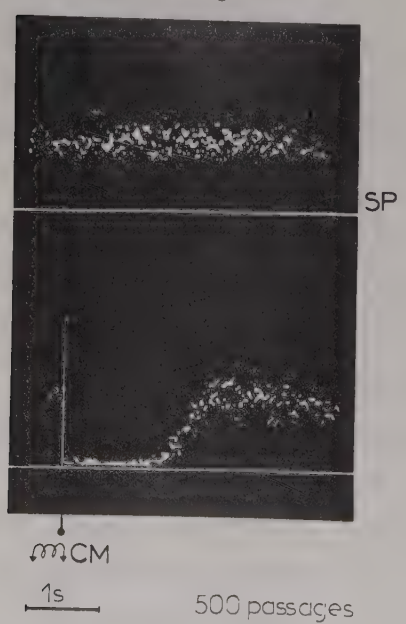
Bien que les spéculations sur le rôle d'une structure à partir de l'analyse élémentaire de quelques aspects de sa physiologie soit toujours dangereuse, nous avons cru intéressant d'insister sur certains faits expérimentaux, susceptibles de s'intégrer dans une compréhension plus large du rôle du complexe CM-Pf qui tiendrait compte des variations comportementales ou électrophysiologiques engendrées par sa destruction.

CM LGP

excitation et inhibition d'une cellule à activité spontanée importante



inhibition de longue durée



500 passages

excitation d'une cellule à activité spontanée réduite

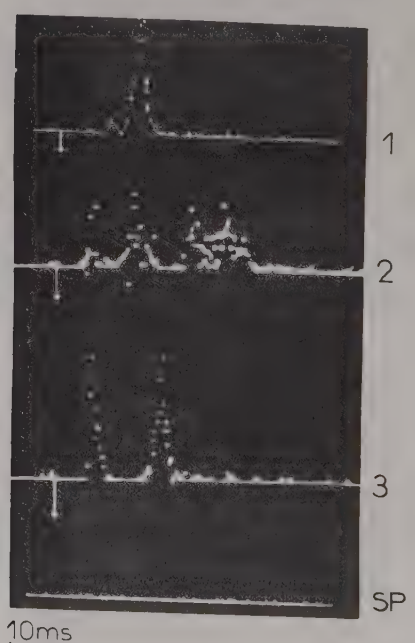


Fig. 32 : Mise en évidence, au niveau unitaire des relations existant entre le complexe CM-Pf et les corps striés (ici le Globus Pallidus).

La stimulation à différents niveaux du CM, entraîne des configurations de réponses très variées selon les cellules du Globus Pallidus (GP) où l'on enregistre l'activité unitaire. Ces différences portent sur la nature de la réaction (inhibition ou excitation) et sur l'organisation temporelle des décharges de spikes.

Pour bien mettre en évidence les configurations moyennes des réponses, nous avons utilisé la technique du post-stimulus histogramme qui permet de sommer tous les spikes apparaissant avec la même latence.

De cette façon on peut constater :

1°) qu'une cellule du GP (enregistrement en haut et à droite) peut être mise en jeu de façon différentielle selon le lieu de stimulation dans le CM (choc unique de 1 volt pendant 0,2 ms) il y a donc un phénomène de convergence sur une cellule dont la réponse est néanmoins différente selon l'origine de la stimulation.

2°) que la stimulation d'une même région du CM (dans cet exemple il s'agit de la partie basse de ce noyau) entraîne trois types différents de configuration de réponses dans des cellules distinctes du GP.

Les relations électrophysiologiques entre le Centre-Médian et le Globus Pallidus sur lesquelles nous nous sommes un peu étendu ne sont qu'un exemple de la modulation des efférences motrices par le système thalamique non spécifique. Les liaisons entre le CM et le noyau caudé ne sont pas moins importantes (KRAUTHAUMER et ALBE-FESSARD 1964 a et b, Mc KENZIE 1972, PURPURA et MALLIANI 1967). KAJI et coll. (1971) ont étudié cette voie qui selon eux passerait par le cortex. Récemment BUCHWALD et coll. (1973) ont montré que parmi les régions thalamiques qui projettent sur le caudé en y déclenchant des potentiels post-synaptiques excitateurs ou inhibiteurs, celle du CM-Pf entraînerait préférentiellement des potentiels excitateurs. Ce même auteur avait déjà montré en 1961 l'importance du caudé à la fois pour le contrôle des mouvements précis complexes et au cours de modifications électrocorticographiques.

Il en est de même pour les relations entre CM cortex et putamen étudiées par RAMINSKY et coll. (1973).

L'analyse des relations anatomiques et électrophysiologiques entre le Centre-Médian, le cortex et les noyaux gris de la base mettent en évidence :

a) la dualité de l'action exercée par le CM sur ces différentes structures : inhibition et excitation.

b) le fait que des informations parvenant au CM donnent lieu à des messages dont la destination peut être, à la fois corticale et sous-corticale vers les différents noyaux réglant la motricité. Ces deux modes de liaison entre messages afférents et efférents peuvent coexister pour assurer une plus grande sécurité du système sous-tendant la relation S-R. Il n'est pas exclu, non plus, bien que ce soit pure hypothèse, que les différentes étapes d'acquisition et de conservation d'une réponse soient marquées par la prédominance de l'un des systèmes sur l'autre (avec éventuellement un court-circuit de l'étape corticale).

IV - HYPOTHESES GENERALES SUR LE ROLE DU COMPLEXE CM-Pf DANS LE CONDITIONNEMENT

Nous avons procédé à l'étude des relations entre le complexe CM-Pf et le comportement en utilisant une méthodologie très limitée grâce à laquelle des variations du comportement pouvaient être quantifiées.
les tests étaient soit assez simples (mesures de certains aspects de l'activité ou test "runway") soit plus sophistiqués (Test de MOWRER-MILLER ou épreuve DRL 20) mais dans ce cas nous les avons analysés en termes volontairement élémentaires et schématiques (diminution ou augmentation de l'excitabilité générale règlant la probabilité d'apparition des réponses sélectionnées).

L'importance de cette région pour des comportements plus complexes et intégrés nous est suggérée par la diversité des relations anatomo-fonctionnelles établies entre le complexe Centre-Médian - Parafasciculaire et les autres parties du système nerveux.

Il nous parait intéressant au terme de ce travail, de l'élargir en donnant une interprétation plus générale qui tienne compte des apports de différentes recherches portant sur des comportements plus intégrés ou réalisés à l'aide d'une méthodologie expérimentale plus complexe.

Un certain nombre d'expériences électrophysiologiques a permis d'établir une relation entre les tracés électroencéphalographiques témoins de l'activité corticale et la motricité.

Chez le rat, VANDERWOLFF et HERON (1964), enregistrant l'activité du thalamus médian au cours d'un conditionnement, notent l'apparition, juste avant le mouvement volontaire, d'ondes lentes de 6 à 9 c/s. Ce type d'activité apparait pendant 6 secondes environ avant que l'animal ne donne une réponse conditionnée dans l'épreuve de MOWRER-MILLER ; durant ce temps l'activité corticale est désynchronisée. En l'absence de conditionnement ces rythmes apparaissent spontanément. Comme nous l'avons vu au cours du chapitre VI, ils sont souvent suivis par des périodes où, au contraire on observe une activité synchronisée sur le cortex et désynchronisée au niveau du CM.

Il nous parait intéressant de mettre ces observations en relation avec celles de ROUGEUL (1972) qui, chez le chat, signale également un rythme électrocorticographique particulier (rythme de veille immobile) correspondant au "sensori-motor rythm" (SMR) de STERMAN et WIRWICKA (1967). Ces rythmes seraient en relation avec l'initiation et le contrôle du mouvement.

VANDERWOLFF (1964) confrontant les résultats des enregistrements électrographiques avec ceux obtenus par la lésion des mêmes structures, en conclut à l'existence, à l'intérieur du thalamus médian, d'une partie du système neuronique impliqué dans l'initiation du mouvement. Des résultats analogues ont été trouvés chez le chat par PERRET et ROUGEUL (1964) qui ont pu supprimer le mouvement volontaire par stimulation du thalamus médian.

Mais il ne semble pas que la régulation de l'activité corticale par le CM concerne uniquement l'activité motrice nécessaire à l'effection du mouvement. On peut penser que l'activation corticale permettant une meilleure acuité perceptive favorise également l'adaptation de la réponse de l'animal à la situation expérimentale. Les résultats obtenus chez le chat par GRASTYAN et coll. (1965), étayent, de façon indirecte, notre hypothèse: la même stimulation du CM provoque une réponse de préparation au saut quand l'animal se trouve dans une région de la cage où il peut recevoir un choc électrique et au contraire, un endormissement quand il est dans la zone de sécurité. Si l'on admet que des stimulations ménagées peuvent reproduire l'équivalent d'un fonctionnement normal d'une structure nerveuse, on peut penser ici que le rôle du CM est de déclencher des réactions en relation avec les stimuli extéroceptifs caractérisant la situation.

Il nous semble que la fonction du CM-Pf dans le comportement consiste à assurer la meilleure adaptation possible d'un acte moteur compte tenu d'une situation donnée. Nous avons montré (chapitre III) que l'effet de la lésion varie selon le niveau d'apprentissage acquis par le rat juste avant l'opération. Celle-ci produit des déficits d'autant moins importants que le surapprentissage a été long. La réponse de l'animal étant devenue dans ce cas plus stéréotypée et automatique, elle met d'autant moins en jeu la nécessité d'accorder son comportement moteur aux conditions particulières d'une situation donnée.

La participation du thalamus non spécifique dont fait partie le Centre-Médian, comme élément primordial dans les processus de conditionnement, a été envisagé par GASTAUT et coll. (1957) étant donné la nécessité d' "une substitution du système d'éveil diencéphalique au système d'éveil mésencéphalique", pour réaliser une réponse conditionnée électrocorticographique. Dans son article en collaboration avec cet auteur, FESSARD (1957) indique que " ce serait au niveau du système thalamique que s'opérerait la connexion temporaire indispensable, autrement dit la "fermeture" et non au niveau de l'écorce, "fermeture" suivie d'une projection d'un effet excitateur (éventuellement inhibiteur) vers le territoire cortical de l'analyseur conditionnel ".

La variété des travaux consacrés au rôle du thalamus dans les processus d'acquisition (ANGYAN et GRASTYAN 1965, BLOCH et HEBB 1956, BUCHWALD et HULL 1967, CHILES 1954, JOHN et coll. 1964, MAHUT 1962, PECCI-SAAVEDRA et coll. 1965, SOMMERSMITH et MOROCUTTI 1970, YOSHII et coll. 1957) montre bien à quel point cette structure sous-corticale est importante pour le conditionnement. Ces travaux, aussi bien par la diversité d'approches du problème (enregistrements, stimulations, lésions) que par les conclusions souvent contradictoires qui en ont résulté, indiquent le complexité du problème. Il ne parait pas évident que la formation d'une réponse conditionnée se fasse selon un schéma linéaire dans lequel un maillon privilégié assurerait l'unique possibilité de passage d'un état "non conditionné" à un état "conditionné". Il nous semble plus probable, et les résultats semblent abonder dans ce sens, que la formation d'une réponse conditionnée est un phénomène d'une grande complexité sur le plan des structures et des mécanismes neurophysiologiques qui y sont impliqués.

Nos résultats nous conduisent à penser que chez le rat, le complexe Centre-Médian - Parafasciculaire joue un rôle important aussi bien dans la régulation de l'activation corticale que dans celle de la motricité.

Le CM-Pf présente une pluralité d'afférences et d'efférences, ainsi qu'une intrication, au niveau cellulaire, d'unités permettant de moduler les messages par des potentiels inhibiteurs ou excitateurs. Les résultats provenant des techniques comportementales que nous avons utilisées se sont avérés cohérents dans un tel système.

L'analyse du rôle du CM-Pf qui ne tiendrait compte que d'un de ces aspects (action générale, soit d'inhibition, soit d'excitation des cellules sous son contrôle, ou bien effets divers mais localisés soit au cortex, soit au niveau des efférences motrices) ne rendrait pas compte de la capacité originale de ce novau à moduler l'interaction entre le système sensoriel et le système moteur. Cette fonction n'est pas exclusivement ni totalement réservée au complexe CM-Pf, ce qui en ferait un lieu privilégié et unique de "fermeture" sous-cortical. Mais on peut penser que les propriétés élémentaires de cette région lui permettent d'assurer pour une part, la liaison entre Stimulus et Réponse.

FONCTION DU COMPLEXE THALAMIQUE CENTRE MEDIAN PARAFASCICULAIRE ET REGULATION DU COMPORTEMENT CHEZ LE RAT

Au cours de ce travail effectué sur 612 rats Wistar CF, nous avons étudié le rôle de structures du thalamus non spécifique, dans le comportement conditionné.

De nombreux auteurs ont déjà abordé ce problème aussi bien d'un point de vue théorique qu'expérimental et les résultats et conclusions de ces travaux sont souvent très contradictoires. Il nous a donc semblé intéressant d'apporter des précisions, d'une part, sur l'étendue de la zone thalamique dont la lésion provoque des perturbations comportementales et, d'autre part, sur la nature, la spécificité et le développement temporel des comportements qui sont modifiés à la suite de ces destructions. Nous nous sommes ensuite attachés à examiner les données anatomo-physiologiques permettant d'expliquer ces résultats d'un point de vue fonctionnel.

Nous avons utilisé le protocole classique des techniques de lésions permettant une double confrontation des résultats. Les animaux ayant été entrainés pendant une durée déterminée dans une épreuve, nous comparons :

a) les performances pré et post-opératoires des animaux porteurs de lésions
b) les performances post-opératoires des différents groupes de rats préalablement appariés ; ces groupes ont tous subi l'intervention chirurgicale, les uns avec lésions électrolytiques de zones délimitées du thalamus (groupes expérimentaux), les autres (groupes témoins) à l'exclusion de celles-ci.

Nous avons fait appel, par ailleurs, à un certain nombre de tests variés pour diversifier l'approche comportementale. Le champ de nos investigations s'est étendu de l'enregistrement de variables physiologiques ou

comportementales naturelles dans des enceintes expérimentales différentes, jusqu'à l'établissement d'une réponse conditionnée très complexe :

- Tests d'activité spontanée = "Labyrinthe"
  "Couloir"
  "Activité automatique"
- différents conditionnements = " épreuve de Mowrer-Miller "
  " épreuve DRL 20 "
  " épreuve Runway "

Les épreuves de conditionnement différaient par,

- le type de réponse (locomotrice ou manipulatoire)
- la nature du stimulus conditionnel (lumineux ou sonore)
- la motivation sous-jacente au renforcement (défensif ou alimentaire)

etc...

Nous avons tenté par delà ces distinctions dichotomiques d'analyser ces épreuves en considérant essentiellement les mécanismes excitateurs ou inhibiteurs nécessaires à la sélection des réponses définies comme correctes par l'expérimentateur.

Même si de nombreux problèmes restent posés, et en particulier celui de la méthodologie que nous avons adoptée, nous avons mis en évidence les résultats suivants :

1°) dans l'ensemble que forment les noyaux médians du thalamus non spécifique, nous avons pu limiter au complexe CM-Pf, la région dont la destruction provoquait des déficits massifs dans les tests d'évitement.

2°) les effets de cette destruction ne se manifestent pas seulement dans le cas particulier du conditionnement défensif. Nous avons constaté au contraire des modifications de performances dans des épreuves à renforcement alimentaire ainsi qu'un certain nombre de perturbations se rapportant à un répertoire très large de réponses, dans les divers tests mesurant l'activité spontanée et même parfois, des variations dans la durée du sommeil par rapport à l'éveil.

3°) l'ampleur des variations, dans ces effets, d'un individu à l'autre, est considérable et ne dépend pas de la localisation de la lésion mais davantage des caractéristiques individuelles.

A partir de là, nous avons examiné l'hypothèse d'une perturbation d'un mécanisme moins spécifique sous-jacent aux processus de rétention d'un apprentissage.

Sur ce point certains résultats de l'analyse comportementale doivent être soulignés. Les perturbations observées ne peuvent être rattachées à des déficiences dans les systèmes primaires de conduction des messages sensoriels ou d'effection motrice. On peut écarter l'hypothèse d'un effet sur les systèmes d'intégration de la motivation ; il n'y a pas non plus, d'atteinte particulière au niveau des processus de conservation de la trace. Des enregistrements électrocorticographiques chroniques nous ont montré que ces lésions ne perturbent pas spécifiquement ni le rythme nycthéméral, ni la possibilité d'apparition des divers stades de vigilance ni la durée du sommeil paradoxal bien que la durée des phases d'éveil augmente au détriment de celles du sommeil à ondes lentes.

Nous avons donc envisagé la possibilité pour cette structure de jouer un rôle dans l'intégration sensori-motrice permettant à l'animal une adaptation meilleure de sa réponse aux conditions environnantes. Des arguments anatomiques et électrophysiologiques viennent étayer cette hypothèse puisque des éléments neuroniques appartenant à deux grands systèmes se trouvent dans le complexe centre-médian parafasciculaire.

- le système thalamique diffus réglant le niveau de vigilance avec ses deux aspects antagonistes, inhibiteur et excitateur.
- un des sytèmes de contrôle moteur par les nombreuses interrelations entre le centre-médian et les corps striés (noyau caudé, globus pallidus, putamen) celui-ci est également caractérisé par la présence d'éléments neuroniques, soit excitateurs, soit inhibiteurs.

Nous pouvons ainsi expliquer la variabilité des résultats observés après lésion du complexe centre-médian - parafasciculaire :

a) suivant la structure du test, c'est le contrôle sensoriel ou moteur qui est primordial (relations thalamo-corticales ou thalamo-striées) et également suivant la façon dont s'opére la sélection de la réponse, les phénomènes d'excitation l'emportent sur les phénomènes d'inhibition ou inversement.

b) à l'intérieur d'une même situation expérimentale la variabilité d'un sujet à l'autre s'explique de deux façons :
- l'intrication sans organisation structurale des éléments soit inhibiteurs, soit excitateurs,peut rendre compte du fait que deux lésions qui apparaissent, d'après nos différents contrôles histologiques, très semblables, aient en réalité des effets fonctionnels opposés.
- selon que les rats ont avant l'opération un niveau d'activité plus ou moins adéquat pour l'épreuve, la lésion jouera un rôle différentiel, par l'accentuation de certaines caractéristiques individuelles, existant déjà au préalable.

La fonction du complexe centre-médian - parafasciculaire ne nous apparait donc pas unique, elle s'exerce de façon hétéromodale par une régulation des systèmes afférents et efférents. On peut ainsi comprendre l'hétérogénéité et la variabilité des effets consécutifs à sa lésion qui ne semblent pas selon nos expériences en relation particulière avec un type de comportement spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

ADEY W.R., DUNLOP C.W., HENDRIX C.E. (1960) : Hippocampal slow waves. Distribution and Phase relationship in course of approach learning. Arch. Neurol. 3 : 74-90

ADEY W.R., WALTER D.O., LINDSLEY D.F. (1962) : Subthalamic lesions. Arch. Neurol. 6 : 194-204

AGNEW R.L., MEYER M.E. (1971) : Retention of DRL. Performances in rats with anterior and posterior septal lesions. Com. in behav. biol. 6 : 125-129

ANGYAN L., GRASTYAN E. (1965) : Some electical correlates of drive processes elicited from median thalamic structures. Act. Physiol. Hung. 26 : 149-155

ALBE-FESSARD D. (1967) : Organisation of somatic central projections In Contribution to sensory Physiology tome 2 : 101-167 Neff. WD. ed. Acad. Press New York

ALBE-FESSARD D., BESSON J.M. (1973) : Convergent thalamic and cortical projections. The non-specific system. In Handbook of Sensory Physiology vol. II Iggo ed. Springer Verlag Berlin-Heidelberg- New York : 489-560

ALBE-FESSARD D., DELACOUR J. (1968) : Notions anatomo-physiologiques sur les voies et les centres d'intégration des messages douloureux. J. Psychol. nor. Pathol. 65 : 1-44

ALBE-FESSARD D., DUMONT-TYC S. (1970) : Fonctions somato-sensibles. in Traité de Physiologie Kayser : 429-493

ALBE-FESSARD D., GILLET E. (1961) : Convergences d'afférences d'origine corticale et périphérique vers le centre médian du chat anesthésié ou éveillé. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 13 : 257-269

ALBE-FESSARD D., FESSARD A. (1963) : Thalamic integrations and their consequences at the telencephalic level.
In Progress in Brain Research vol. I pp. : 115-148
Moruzzi G., Fessard A. et Jasper H.H. ed. Elsevier Amsterdam

ALBE-FESSARD D., KRUGER L. (1962) : Duality of unit discharges from cat centrum medianum in response to natural and electrical stimuli.
J. Neurophysiol. 25 : 1-20

ALBE-FESSARD D., LEVANTE A., ROKYTA R. (1971) : Cortical projections of cat medial Thalamic cells.
Inter. J. Neuroscience 1 : 327-338

ALBE-FESSARD D., ROUGEUL A. (1958) : Activités d'origine somesthésique évoquées sur le cortex non spécifique du chat anesthésié au chloralose. Rôle du centre médian du thalamus.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 10 : 131-152

ANGELERI F., MARCHESI G.F., QUATTRINI A. (1969) : Effects of chronic thalamic lesions on the electrical activity of the neocortex and on sleep.
Arch. Ital. Biol. 107 : 633-667

ARDUINI A., TERZUOLO C. (1951) : Cortical and subcortical componants in the recruiting response.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 3 : 189-196

BATINI C., RADULOVACKI M., KADO R.T., ADEY W.R. (1967) : Effect of inter-hemispheric transection on the EEG patterns in sleep and wakefulness in Monkeys.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 22 : 101-112

BENITA M., CONDE H. (1972) : Intranuclear organization of the Centre Median nucleus of thalamus.
J. Physiol. Paris 64 : 561-582

BLOCH V., HEBB D.O. (1956) : Etude des phénomènes d'enrayement et d'activation du comportement par stimulation thalamique et réticulaire chez le rat non anesthésié.
Psychol. Franc. I : 8-9

BLOCH V., DEWEER B., HENNEVIN E. (1970) : Suppression de l'Amnésie Rétrograde et Consolidation d'un Apprentissage à Essai unique par Stimulation Réticulaire.
Physiol. Behav. 5 : 1235-1241

BOHUS B., WIED D. de, (1967) : Avoidance and escape behavior following medial thalamic lesions in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 64 : 26-29

BOWSHER D. (1966) : Some afferent and efferent connections of the parafascicular center median complex.
In The Thalamus D.P. Purpura and Yahr M. ed.
Columbia Univ. Press New York : 99-127

BOWSHER D., MALLART A., PETIT D., ALBE-FESSARD D. (1968) : A bulbar relay to the centre Median.
J. Neurophysiol. 31 : 288-300

BRIERLEY J.B., BECK E. (1958) : Effects upon behaviour of lesions in Dorso Medial and Anterior thalamic nuclei of cat and Monkey.
In Neurological Basis of Behaviour, GEW. Wolstenholme and C.M. O'Connor ed. Boston Little Brown and Cie : 90-104

BRUSH F.R. (1962) : The effects of intertrial interval on avoidance learning in the rat.
J. comp.Physiol. Psychol. 55 : 888-892

BUCHWALD N.S., HULL C.D. (1967) : Some problems associated with interpretation of physiological and behavorial responses to stimulation of caudate and thalamic nuclei.
Brain Research 6 : 1-11

BUCHWALD N.S., HULL C.D., TRACHTENBERG M.C. (1967) : Concomitant behavioral and neuronal inhibition and desinhibition in response to subcortical stimulation.
Exptl. Brain Research 4 : 58-72

BUCHWALD N.A., WYERS E.J., LAUPRECHT E.J., HEUSER G. (1961) : The caudate spindle-IV A behavioral indice of caudate induced inhibition.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 13 : 531-537

BUCHWALD N.A., PRICE D.D., VERNON L., HULL C.D. (1973) : Caudate intracellular response to thalamic and cortical inputs.
Explt. Neurol. 38 : 311-323

BUSER P. (1964) : Thalamic influences on the EEG.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 16 : 18-26

BUSER P. (1966) : Subcortical controls of pyramidal activity.
In " The Thalamus " Purpura D.P. and Yahr M.D. ed. : 323-347
Columbia University Press N. 4

BUSER P., ENCABO H., LAMARCHE M. (1965) : Action inhibitrice de certains noyaux "non spécifiques" sur la mise en jeu réflexe du tractus pyramidal chez le chat.
Arch. ital. biol. 103 : 448-469

BUSER P., ROUGEUL A., PERRET C. (1964) : Caudate and thalamic influences on conditionned motor responses in the cat.
Bol. Inst. Estud. Méd. biol. (Mex.) 22 : 293-307

CAMPBELL B.A., SHEFFIELD F.D. (1953) : Relation of random activity to food deprivation.
J. comp. Physiol. Psychol. 46 : 320-322

CAMPBELL P.E., KNOUSE S.B., WROTEN J.D. (1970) : Resistance to extinction in the rat following regular and irregular schedules of partial reward
J. comp. Physiol. Psychol. 72 : 210-215

CARDO B. (1967) : Effets de la stimulation du noyau parafasciculaire thalamique sur l'acquisition d'un conditionnement d'évitement chez le rat.
Physiol. behav. 2 : 245-248

CARDO B. (1965) : Rôle de certains noyaux thalamiques dans l'élaboration et la conservation de divers conditionnements.
Psychologie Française 10 : 344-351

CARDO B., FAURE A. (1966) : Influence de lésions combinées thalamiques et mésencephaliques sur le conditionnement d'évitement chez le rat.
C.R. Séanc. Soc. Biol. 160 : 77-82

CARDO B., VALADE F. (1965) : Rôle du noyau thalamique parafasciculaire dans la conservation d'un conditionnement d'évitement chez le rat.
C.R. Acad. Sci. Paris 261 : 1399-1402

CHILES W.D. (1954) : Performance during stimulation of the diencephalic activating system.
J. comp. Physiol. 47 : 412-415

CHOW K.L. (1954) : "Lack of behavioral effects following destruction of some thalamic association nuclei in Monkey", Arch. Neurol. Psychiat. 71 : 762-771

CHOW K.L., DEMENT W.C., JOHN E.R. (1957) : Conditionned electrocorticographic potentials and behavioral avoidance response in cat. J. Neurophysiol. 20 : 482-493

CHOW K.L., SURVIS J. (1958) : Retention of overlearned usual habit after temporal cortical ablation in Monkey. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 79 : 640-646

CIANCI N., BLACK P., SPYROPOULOS P., MASER J. (1967) : Differential recovery of delayed response function following prefrontal ablation. Exptl. Neurol. 17 : 381-388

COLAVITA F.B. (1970) : The Reticular Formation and avoidance conditioning. Physiol. Behav. 6 : 1423-1426

CONDE H. (1966) : Analyse électrophysiologique de la voie dentato-rubro-thalamique chez le chat. J. Physiol. (Paris) 58 : 218-219

DANTZER R., DELACOUR J. (1971) : Effets de la lésion du thalamus médian sur la réaction émotionnelle conditionnée chez le rat blanc. C.R. Acad. Sci. Paris 272 : 1288-1291

DELACOUR J. (1968) : Rôle d'une structure thalamique médiane dans le comportement conditionné du rat blanc. Thèse Doctorat Sc. Nat. Paris : 202 p.

DELACOUR J. (1969) : Rôle of a medial thalamic structure in various types of instrumental defensive conditionning. Physiol. and Behav. 4 : 969-974

DELACOUR J., ALEXINSKY T. (1968) : Analyse par les méthodes de conditionnement instrumental des effets de lésions thalamiques médianes. J. Physiol. Paris 60 : suppl. : 1-235

DELACOUR J., SANTACANA M.P. (1967) : Rôle du thalamus médian dans l'établissement et la rétention de conditionnements défensifs, classiques et instrumentaux. Neuropsychologia 5 : 237-252

DEMPSEY E.W., MORISON R.S. (1942) : The production of rythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation.
Amer. J. Physiol. 135 : 293-300

DOUGLAS R.J., RAPHELSON A.C. (1966) : Septal lesions and activity.
J. Comp. Physiol. Psychol. 62 : 465-467

DROOGLEVER-FORTUYN J., STEFENS R. (1951): On the anatomical relations of the intralaminar and the midline cells of the thalamus.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 3 : 393-400

DUFFY E. (1957) : The psychological significance of the concept of "arousal" or "activation".
Psychol. Rev. 64 : 265-275

FELDMAN R., DEMENT W. (1968) : Possible relationships between REM sleep and memory consolidation.
Psychophysiology 5 : 203

FELTZ P., KRAUTHAMER G., ALBE-FESSARD D. (1967) : Neurons of medial diencephalon. I- somatosensory responses and caudate inhibition.
J. Neurophysiol. 30 : 55-80

FESSARD A., GASTAUT H. (1958) : Corrélations neurophysiologiques de la formation des réflexes conditionnels.
In : Le Conditionnement et l'Apprentissage PUF. Paris : 15-106

FREEMAN G.L., PAPEZ J.W. (1930) : The effect of subcortical lesions on the visual discrimination of rats.
J. Comp. Psychol. 11 : 185-131

GASTAUT H., JUS A., MORRELL C. (1957) : Etude topographique des réactions EEG. conditionnées chez l'homme.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9 : 1-34

GHISELLI E.E., BROWN C.N. (1938) : Subcortical Mechanisms in learning.- III Brightness Discrimination.
J. Comp. Psychol. 26 : 93-107

GLEES (1945) : The Interrelation of the strio-pallidum and the thalamus in the Macaque Monkey.
Brain 68 : 331-346

GOTSICK J.E. (1969) : Factors affecting spontanous activity in rats with limbic system lesions.
Physiol. Behav. 4 : 587-593

GOTTESMAN C. (1967) : Recherche sur la psychophysiologie du sommeil chez le rat.
Thèse Doctorat d'Etat Sc. Nat. Paris : 156 p.

GRASTYAN E., CZOPF J., ANGYAN L., SZABO I. (1965) : The significance of subcortical motivational mechanisms in the organization of conditionnal connections.
Acto-Physiol. Acad. Sc. Hung. 26 : 9-46

GUILBAUD G. (1970) : Essai de classification des structures centrales au moyen de variations d'amplitude de leurs réponses évoquées somatiques au cours des cycles veille-sommeil.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 28 : 340-350

GUILBAUD G., MENETREY D., OLIVERAS J.L. (1972) : Control exerced during sleep by primary cortical areas upon different sensory afférents.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 : 15-21

HANBERY J., JASPER H.H. (1953) : Independance of the diffuse thalamocortical system shown by specific nuclear destructions.
J. Neurophysiol. 16 : 252-271

HARDING B.N. (1973) : An ultrastructural study of the center median and ventrolateral thalamic nuclei of the Monkey.
Brain Research 54 : 335-340

HARLOW M.F., DAVIS R.T., SETTLAGE P.H., MEYER D.R. (1952) : Analysis of frontal and posterior association syndromes in brain damaged monkeys.
J. Comp. Physiol. Psychol. 45 : 419-429

HARTMANNE (1967) : The sleep dream cycle and brain serotonin.
Psychon. Sci. 8 : 295-296

HASSLER (1938) : Zur Pathologie der paralysis agitans und des postenzephalitischen parkinsonismus.
J. Psychol. u. Neurol. 48 : 387-476

HENNEVIN E., LECONTE P., BLOCH V. (1973) : Augmentation du sommeil paradoxal provoqué par l'acquisition, l'extinction et la réacquisition d'un apprentissage à renforcement positif.
Brain Research (sous presse).

HESS R., KOELLA W.P., AKERT K. (1953) : Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 5 : 75-90

HOMZIE M.J., RUDY J.W., CARTER E.N. (1970) : Runway performance in rats as a function of goal-box placements and goal-event sequence.
J. Comp. Physiol. Psychol. 71 : 283-291

HUGELIN A., BONVALLET M. (1957) : Tonus cortical et contrôle de la facilitation motrice d'origine réticulaire.
J. Physiol. Paris 49 : 1171-1200

HUNTER J., JASPER H.H. (1949) : Effects of thalamic stimulation in unanesthetized animals.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1 : 305-324

JASPER H.H. (1949) : Diffuse projection systems : the integrative activity of the thalamic reticular system.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. I : 405-419

JASPER H.H., AJMONE-MARSAN G. (1952) : Thalamo-cortical integrating mechanisms.
Res. publ. Ass. nerv. ment. dis. 30 : 493-512

JASPER H.H. (1954) : Functional properties of the thalamic reticular system.
In : Brain Mechanisms and consciousness. Oxford Blackwell : 374-395

JASPER H.H. (1960) : Unspecific thalamocortical relations.
In : Hand book of Physiology. Field J., Magoun H.V. et Hall V.E. ed.
Section I Vol.II : 1307-1321 - Waverly Press Baltimore.

JOHNSON T.N. (1961) : Fiber connections between the dorsal thalamus and corpus striatum in the cat.
Exptl. Neurol. 3 : 556-569

JOHNSON T.N., CLEMENTE C.D. (1959) : An experimental study of the fiber connections between the putamen, globus pallidus, ventral thalamus, and mid brain tegmentum in cat.
J. Comp. Neurol. 113 : 83-101

JONES B.E. (1969) : Catecholamine containing neurons in the brain stem of the cat and their role in waking.
Thèse Lyon 87 p.

JOHN E.R., RUCHKIN D.S., VILEGAS J. (1964) : Experimental background : signal analysis and behavioral correlates of evoked potential configuration in cats.
Ann. New York Acad. Sci. 112 : 362-420

JOUVET M. (1965) : Etude de la dualité des états de sommeil et des mécanismes de la phase paradoxale.
In : Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil
M. Jouvet ed. CNRS Paris : 397-449

JUNG R., HASSLER R. (1960) : The extrapyramidal motor system
In : Handbook of Physiol. Field J., Magoun H.W et Hall V.E/ ed.
Section I vol. II : 863-927 - Waverly Press Baltimore.

KAJI S., NAITO H., SATO S. (1971) : Responses of single unit in the caudate nucleus to thalamic stimulation.
Exptl. Neurol. 30 : 447-458

KEENE J.J. (1973) : Opposite medial thalamic unit responses to rewarding and aversive brain stimulation.
Exptl. Neurol. 39 : 19-35

KNOUSE S.B., CAMPBELL P.E., (1971) : Partially delayed reward in the rat : a parametric study of delay deviation.
J. Comp. Physiol. Psychol. 75 : 116-119

KRAUTHAMER G., ALBE-FESSARD D.(1964 a): Inhibition d' activités thalamiques non spécifiques par stimulations des corps striés.
C.R. Acad. Sci. 256 : 265-267

KRAUTHAMER G., ALBE-FESSARD D. (1964 b) : Electrophysiologic studies of the basal ganglia and striopallidal inhibition of non specific afferent pathway.
Neuropsychol. 2 : 73-83

KRAUTHMER G., FELTZ P., ALBE-FESSARD D. (1967) : Neurons of the medial diencephalon. II-Excitation of central origin.
J. Neurophysiol. 30 : 81-97

KRIECKHAUS H.(1965) : Decrements in avoidance behavior following mammillothalamic tractotomy in rats and subsequent recovery with D. amphetamine.
J. Comp. Physiol. Psychol. 60 : 31-35

KRIEG W.J.S. (1944): The medial region of the thalamus of the albino rat.
J. Comp. Neurol. 80 : 381-415

KRUPP P., MONNIER M. (1963) : Inhibitory and excitatory action of the intralaminary thalamus on single cortical neurons.
Exptl. Neurol. 7 : 24-34

KUKLETA M. (1967) : The use of unilateral cortical spreading depression in the study of subcortical storage of memory traces in rats.
Physiol. Behav. 2 : 301-304

KUYPERS H.G. J.M. (1960) : Central cortical projection to motor and somatosensory cell groups.
Brain 83 : 161-184

LANOIR J. (1972) : Etude électrocorticographique de la veille et du sommeil chez le chat.
Thèse Doctorat Sci. Nat. Marseille : 520 p.

LEACH D.A. (1971) : Rats extinction performance as a function of deprivation level during training and partial reinforcement.
J. Comp. Physiol. 75 : 317-323

LECONTE P., BLOCH V. (1970) : Déficit de la rétention d'un conditionnement après privation de sommeil paradoxal chez le rat.
C.R. Acad. Sci. Paris 271 : 226-229

LECONTE P., HENNEVIN E. (1972) : Sommeil paradoxal et mémorisation effet du délai d'endormissement chez le rat.
J. Physiol. 65 : 255-256

LECONTE P., HENNEVIN E., BLOCH V. (1973) : Analyse des effets d'un apprentissage et de son niveau d'acquisition sur le sommeil paradoxal consécutif.
Brain Research 49 : 367-379

LECONTE P., HENNEVIN E. (1973) : Caractéristiques temporelles de l'augmentation de sommeil paradoxal consécutif à l'apprentissage chez le rat.
Physiol. and Behav. (sous presse)

LEGROS-CLARKE W.E., RUSSEL W.R. (1939) : Observations on the efferents connexions of the centre median nucleus.
J. Anat. Lond. 73 : 225-262

LEJEUNE H. (1971) : Lésions thalamiques médianes et régulation temporelle acquise en programme à intervalle fixe chez le rat albinos.
Physiol. and. Behav. 7 : 575-582

LIBOUBAN S. (1964) : Etude électrophysiologique des structures cérébrales du rat blanc.
Thèse Doctorat Sci. Nat. Paris : 99 p.

LIBOUBAN S., ALEXINSKY T. (1969) : Etude des réponses évoquées par stimulations périphériques et centrales au niveau du globus pallidus (G.P.) chez le rat.
J. Physiol. Paris 61 suppl. 2 : 343-344

LINDSLEY D.B., SCHREINER L.H., KNOWLES W.B., MAGOUN H.W. (1950) : Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 2 : 483-498

LUKASZEWSKA I., THOMPSON R. (1967) : Retention of a overtrained pattern discrimination following pretectal lesions in rats.
Psychon. Sci. 8 : 121-122

MACCHI G. (1969) : Introductory statement about the thalamo-cortical connections.
Arch. Ital. Biol. 107 : 547-569

Mc. KENZIE J.S., GILBERT D.M. (1972) : Hippocampal and neostriatal inhibition of medial thalamic unit responses to somatic and brain stem stimulation.
Brain Research 38 : 202-205

Mc. LARDY T. (1948) : Projection of the centromedian nucleus of the human thalamus.
Brain 71 : 290-303

MAGOUN H.W. (1952) : An ascending reticular activating system in the brain stem.
Arch. Neurol. Psychiat. 67 : 145-154

MAHUT H. (1962) : Effects of subcortical electrical stimulation on learning in the rat.
J. Comp. Physiol. Psychol. 55 : 472-477

MALLIANI A., PURPURA D.P. (1967) : Intracellular studies of the corpus striatum. II-Patterns of synaptic activities in lenticular and entopeduncular neurons.
Brain Research 6 : 341-554

MANCIA M., DESIRAJU T., CHINA G.S. (1968) : The monkey split-brain stem : effects on the sleep wakefulness cycle.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. 24 : 409-416

MARSHALL K.C., Mc. LENNAN H. (1971) : The cortical projection to nucleus centrum medianum : an electrophysiological study.
Brain Research 33 : 468-470

MARSHALL K.C., Mc. LENNAN H. (1972) : The synaptic activation of Neurons of the Feline ventro-lateral thalamic nucleus : possible cholinergic mechanisms.
Exptl. Brain Research 15 : 472-483

MASSION J. (1968) : Rôle possible de l'activité rythmique du noyau ventro-latéral dans la prédétermination centrale du mouvement.
J. Physiol. Paris 60 : 497-498

MEHLER W.R. (1966) : Further notes on the centre median nucleus of Luys In : The Thalamus. Purpura D.P. et Yahr M.S. eds. : 109-127
Columbia University Press New York.

MICHEL F. (1967) : L'encéphale dédoublé chez le chat.
J. Physiol. Paris 59 : 266

MONNIER M., KALBERER M., KRUPP P. (1960) : Functional antagonism between diffuse reticular and intralaminary recruiting projections in the medial thalamus.
Exptl. Neurol. 2 : 271-289

MORUZZI G. (1969) : Sleep and instinctive behavior.
Arch. ital. Biol. 107 : 175-216

NAQUET R., DENAVIT M., LANOIR J., ALBE-FESSARD D. (1965) : Altérations transitoires ou définitives de zones diencéphaliques chez le chat. Leurs effets sur l'activité électrique corticale et le sommeil.
In : Aspects Anatomo-Fonctionnels de la Physiologie du Sommeil
M. Jouvet ed. CNRS Paris : 107-131

NAUTA W.J.H., WHITLOCK D.G. (1954) : An anatomical analysis of the non-specific thalamic projection system.
In : Brain Mechanisms and Consciousness. J.F. Delafresnaye
Blackwell-Owford : 81-116

NIELSON H.C., Mc. IVER A.H., BOSWELL R.S. (1965) : Effect of septal lesions on learning, emotionality, activity and exploratory behavior in rats.
Exptl. Neurol. II : 147-157

OHYE C., DORMONT J.F., RISPAL L. (1968) : Etude électrophysiologique des relations pallidothalamiques.
J. Physiol. Paris 60 supp. : 2-374

OLTON D.S., ISAACSON R.L. (1967) : Effects of lateral and dorsomedial thalamic lesions on retention of active avoidance tasks.
J. Comp. Physiol. Psychol. 64 : 256-261

ORBACH J., FANTZ R.J. (1958) : Differential effects of temporal in cortical resections on overtrained and non-overtrained visual habits in monkeys.
J. Comp. Physiol. Psychol. 51 : 126-129

OVERMIER J.B., SELIGMAN M.E.P. (1967) : Effects of inescapable shock upon subsquent escape and avoidance responding.
J. Comp. Physiol. Psychol. 63 : 28-33

PAPEZ J.W. (1942) : A Summary of the fiber connections of the basal ganglia with each other and with other portions of the brain.
Research Publ. Ass. Research Nervous Ment. Dis. 21 : 21-68

PAPEZ J.W. (1956) : Central reticular path to intralaminar and reticular nuclei of the thalamus fore activating EEG related to consciousness.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 8 : 117-128

PECCI-SAAVEDRA J., DOTY R.W. (1964) : Recruiting responses and conditioned reflexes produced by stimulation of centrum medianum.
The Physiologist 7 : 221

PECCI-SAAVEDRA J., DOTY R.W., HUNT H.B. (1965) : Conditioned reflexes elicited in squirrel monkeys by stimuli producing recruiting responses.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 19 : 492-500

PECHTEL C., MASSERMAN J.H., SCHREINER L., LEVITT M. (1955) : Differential effects of lesions of the medio-dorsal nuclei of the thalamus on normal and neurotic behavior in the cat.
J. nerv. ment. Dis. 121 : 26-33

PELLET J., BERAUD J., (1967) : Organisation nycthémérale de la veille et du sommeil chez le cobaye (cavia porvellus). Comparaison interspécifique avec le rat et le chat.
Physiol. Behav. : 131-137

PERRET C., ROUGEUL A. (1964) : Suppression du mouvement volontaire par stimulation du thalamus médian chez le chat.
J. Physiol. Paris 56 : 421

PETERS R.H., ROSVOLD H.E., MIRSKY A.F. (1956) : The effect of thalamic lesions upon delayed response type test in the Rhesus Monkey.
J. Comp. Psychol. Physiol. 49 : 111-116

PINSKER H.M., FRENCH G.M. (1967) : Indirect delayed reactions under various testing conditions in normal and midlateral frontal monkeys.
Neuropsychologia 5 : 13-24

POWELL T.P.S., COWAN W.M. (1954) : The connexions of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus of the rat.
J. Anat. (London) 88 : 307-319

POWELL R.W. (1971) : Evidence on interaction between deprivation effects and stimulus control.
J. Exptl. an. behav. 16 : 95-104

PRIBRAM K.H., MISHKIN M., ROSVOLD H.E., KAPLAN S.J. (1952) : Effects on delayed response performance of lesions of dorsolateral and ventromedial frontal cortex of baboons.
J. Comp. Physiol. Psychol. 45 : 565-575

PURPURA D.P., MALLIANI A. (1967) : Intracellular studies of the corpus striatum : 1-Synaptic potentials and discharge characteristics of caudate neurons activated by thalamic stimulation.
Brain Research 6 : 326-340

RASMINSKY M., MAURO A., ALBE-FESSARD D. (1973) : Projections of medial thalamic nuclei to Putamen and cerebral frontal cortex in the cat.
Brain Research (sous-presse)

RANSON S.W., RANSON S.W. Jr., RANSON M. (1941) : Fiber connections of corpus striatum as seen in Marchi preparations.
A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 46 : 230-249

ROBERTS W.W. (1962) : Fear like behavior elicited from dorsomedial thalamus of cat.
J. Comp. Physiol. Psychol. 55 : 191-197

ROBERTS W.W., CAREY R.J. (1963) : Effects of dorsomedial thalamic lesions on fear in cats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 56 : 950-958

ROBERTS W.W., DEMBER W.N., BRODWICK M. (1962) : Alternation and exploration in rats with hyppocampal lesions.
J. Comp. Physiol. Psychol. 55 : 695-700

ROBERTSON R.T., LYNCH G.S., THOMPSON R.F. (1973) : Diencephalic distribution of ascending reticular systems.
Brain Research 55 : 309-322

ROITBAK A.I., ERISTAVI N. (1966) : EEG and behavior reactions upon stimulation of non specific thalamic nuclei in unanesthetized cats.
Act. Biol. Exper. 26 : 463-482

ROSNER B.S. (1970) : Brain functions
Ann. Rev. Psychol. 21 : 555-594

ROUGEUL A., LETALLE A., CORVISIER J. (1972) : Activité rythmique du cortex somesthésique primaire en relation avec l'immobilité chez le rat libre éveillé.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 : 23-39

SASAKI K., PRELEVIC S. (1972) : Excitatory and Inhibitory Influences of Thalamic Stimulation on Pyramidal Tract Neurons.
Exptl. Neurol. 36 : 319-335

SCHEIBEL M.E., SCHEIBEL A.B. (1967) : Structural organization of non specific thalamic nuclei and their projection toward cortex. Brain Research 6 : 60-94

SCHLAG J.D., CHAILLET F., HERZET J.P. (1961) : Thalamic reticular system and cortical arousal. Sciences 134 : 1691-1692

SCHLAG J.D., CHAILLET F. (1963) : Thalamic mechanisms involved in cortical desynchronisation and recruiting responses. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 15 : 39-62

SCHLAG J., VILLABLANCA J. (1967) : Cortical incremental responses to thalamic stimulation. Brain Research 6 : 119-142

SCHLAG J., WASZAK M. (1971) : Electrophysiological properties of units of the thalamic reticular complex Expetl. Neurol. 32 : 79-97

SCHMALTZ L.W., ISAACSON R.L. (1966) : Retention of a DRL 20 schedule by hippocampectomized and partially neocorticated rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 62 : 128-132

SCHULMANN S. (1964) : Impaired delayed response from thalamic lesions on fear in cats. Arch. Neurol. 11 : 477-499

SCHULMAN E., AUER J. (1957) : Caudate to the thalamus. Anat. Record. 127 : 363-378

SIMINOFF R., HORST O., SCHWASSMANN O.,KRUGER L. (1967) : Unit analysis of the Pretectal group in the rat. J. Comp. Neurol. 130 : 329-342

SKINNER J.E., LINDSEY D.B. (1967) : Electrophysiological and behavioral effects of blockade of the non-specific thalamo-cortical system. Brain Research 6 : 95-118

SOMMER-SMITH J.A., MOROCUTTI C. (1970) : Cortical and subcortical potentials during conditionning. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 29 : 383-391

SPENCE K.W. (1958) : A Theory of emotionally based drive (D) and its relation to performance in simple learning situation.
Am. Psychol. 13 : 131-141

SPIEGEL E.A., WYCIS H.T., CONGER R.B., FISCHER H.K. (1950) : Effects of lesions of human thalamus in region of dorso medial nuclei.
Fed. Proc. 9: 119

STARZL T.E., WHITLOCK D.G. (1952) : Diffuse thalamic projection system in monkey.
J. Neurophysiol. 15 : 449-468

STENNET R.G. (1957) : The relationship of performance level to level of arousal.
J. Exptl. Psychol. 54 : 54-61

STERMAN M.B., WYRWIKA W. (1967) : EEG correlates of sleep : evidence for separate forebrain substrates.
Brain Research 6 : 143-163

SWISHER J.E. (1962) : Manifestation of "activated sleep" in the rat.
Science 138 : 1110

TEITELBAUM H., MILNER P. (1963) : Activity changes following hippocampal lesions in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 56 : 284-289

THATCHER R.W., KIMBLE D.P. (1966) : Effects of amygdaloid lesions on retention of an avoidance response in overtrained and non over-trained rats.
Psychon. Sci. 6 : 9-10

THEIOS J. (1963) : Drive stimulus generalization increments.
J. Comp. Physiol. Psychol. 56 : 691-695

THOMPSON R. (1964) : A note on cortical and subcortical injuries and avoidance learning by rats.
In : The Frontal Granular Cortex and behavior.
New York Mc Grew Hill

THOMPSON R. (1963) : Thalamic structures critical for retention of an avoidance conditioned response in rats.
J. Comp. Physiol. Psychol. 56 : 261-267

THOMPSON R., RICH I. (1961) : A discrete diencephalic pretectal area critical for retention of visual habits in the rat.
Exptl. Neurol. 4 : 436-443

THOMPSON R., RICH I. (1963) : Differential effects of posterior thalamic lesions on retention of various visual habits.
J. Comp. Physiol. Psychol. 56 : 64-69

THOMPSON R., RICH I., LANGER S.K. (1964) : Lesion studies on the functional significance of the posterior thalamo mesencephalic tract.
J. Comp. Neurol. 123 : 29-44

THOMPSON R., LUKASZEWSKA I., SCHWEIGERDT A., Mc New J. (1967) : Retention of visual and kinesthetic discriminations in rats following pretecto-diencephalic and ventral mesencephalic damage.
J. Comp. Physiol. Psychol. 63 : 458-468

TIMO-IARIA C., NEGRAO N., SCHMIDEK W.R., HUSHINO K., MENEZES C.E.L., ROCHA T.L. (1970) : Phases and states of sleep in the rat.
Physiol. Behav. 5 : 1057-1062

TISSOT R., MONNIER M. (1959) : Dualité du système thalamique de projection diffuse.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 11 : 675-686

TOLEDO (de) L., BLACK A.H. (1967) : Effects of preshock on subsequent avoidance conditioning.
J. Comp. Physiol. Psychol. 63 : 493-499

VALKER A.E. (1940) : Medial thalamic nucleus : Comparative anatomical physiological and clinical study of nucleus medialis dorsalis thalami.
J. Comp. Neurol. 73 : 87-115-138

VANDERWOLF C.H. (1962) : Medial thalamic functions in voluntary behaviour
Canad. J. Psychol. 16 : 318-330

VANDERWOLF C.H. (1963) : The effect of medial thalamic lesions on previously established fear motivated behaviour.
Canad. J. Psychol. 17 : 183-187

VANDERWOLF C.H. (1964) : Effect of combined medial thalamic and septal lesions on active avoidance behavior.
J. Comp. Physiol. Psychol. 58 : 31-37

VANDERWOLF C.H. (1966) : Warm up effects in the avoidance performance of rats with medial thalamic lesions.
Animal behav. 14 : 425-429

VANDERWOLF C.H., HERON W. (1964) : Electroencephalographic waves with voluntary movement.
Arch. Neurol. 11 : 379-384

VELASCO M., SKINNER J.E., ASARO K.D., LINDSLEY D.B. (1968) : Thalamo-cortical systems regulating spindle bursts and recruiting responses. I-Effects of cortical ablations.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 25 : 463-470

VERHAART W.J.C. (1950) : Fiber analysis on the basal ganglia.
J. Comp. Neurol. 93 : 425-441

VONEIDA T.J., (1960) : An experimental study of the course and destination of fibers arising in the head of the caudate nucleus in the cat and Monkey.
J. Comp. Neurol. 115 : 75-89

WADE M. (1952) : Behavioral effects of prefrontal lobectomy and circumsection in the Monkey (Macaca Mulatta).
J. Comp. Neurol. 96 : 179-207

WARREN J.M., AKERT K. (1960) : Impaired problem solving by cats with thalamic lesions.
J. Comp. Physiol. Psychol. 53 : 207-211

WHITLOCK D.G., SCHREINER L.H. (1954) : Some connections of the midline region and centre median nucleus of the thalamus of the cat.
Amer. Ass. Anat. : 368

WORTHINGTON C.S., ISAAC W. (1967) : Occipital ablation and retention of a visual conditionned avoidance response in the Rat.
Psychon. Sci. 8 : 289-290

YOSHII N., PRUVOT P., GASTAUT H. (1957) : Electrographic activity of the mesencephalic reticular formation during conditioning in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9 : 595-608

YOSHIDA M., PRECHT W. (1971) : Monosynaptic inhibition of neurons of the substantia Nigra by caudato-nigral fibers. Brain Research 32 : 225-228

YOSHII N., PRUVOT P. GASTAUT H. (1957) : Electrographic activity of the mesencephalic reticular formation conditioning in the cat. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9 : 595-608

Service de Reprographie
C.N.R.S.
Gif